

0-785636

*На правах рукописи*



Гаврилова Елена Леонидовна

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ  
СОЕДИНЕНИЙ СО СВЯЗЬЮ P-C(sp<sup>2</sup>) В РЯДУ  
АРОМАТИЧЕСКИХ И МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук

Казань – 2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО  
«Казанский государственный технологический университет»

**Научный консультант:** доктор химических наук, профессор  
Красильникова Евгения Анатольевна

**Официальные оппоненты:** доктор химических наук,  
профессор  
Гололобов Юрий Григорьевич

доктор химических наук,  
профессор  
Галкин Владимир Иванович

доктор химических наук,  
профессор  
Фридланд Сергей Владимирович



**Ведущая организация:** Санкт-Петербургский государственный  
технический университет растительных  
полимеров

Защита состоится 24 декабря 2010 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 212.080.07 при Казанском государственном технологическом университете по адресу: 420015, Казань, ул. К.Маркса, 68, зал заседаний ученого совета (А-330).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ ВПО «Казанский государственный технологический университет».

Автореферат разослан 23 11 2010 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Нугуманова Г.Н.

## Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Интерес к органическим соединениям, содержащим атом фосфора с различной координацией, непрерывно возрастает. Это, прежде всего, объясняется большим и все увеличивающимся практическим применением фосфорорганических соединений (ФОС). Инсектициды, фунгициды, пластификаторы и стабилизаторы для полимеров, мономеры и добавки для получения огнестойких материалов, экстрагенты, металлокомплексные и межфазные катализаторы, компоненты, повышающие качество смазочных масел, лекарственные препараты – вот далеко не полный список их практического использования. Среди огромного разнообразия ФОС особое место занимают соединения со связью Р-С, поскольку их гидролитическая устойчивость существенно расширяет область практического применения.

Большое значение при получении труднодоступных, но перспективных соединений со связью Р-С( $sp^2$ ), имеет реакция нуклеофильного замещения галогена в ароматических системах. Однако не активированные арилгалогениды в эту реакцию не вступают. Один из вариантов решения этой проблемы – использование катализаторов – солей или координационных соединений переходных металлов. Реакции ароматических галогенидов с производными трехкоординированного атома фосфора находятся на стыке трех областей химической науки и связывают возможности синтеза фосфорорганических соединений с проблемами координационной химии и металлокомплексного катализа.

К началу наших исследований в литературе имелись лишь сведения о реакции ароматических систем ряда бензола, нафталина, пяти-, шестичленных гетероциклов и таких производных кислот трехкоординированного фосфора, как трифенилфосфин и триалкилфосфиты. Однако представление об этой важной реакции было бы неполным без обсуждения взаимодействия арилгалогенидов с амидами и амидозфирами кислот Р(III). Отсутствие публикаций по использованию в каталитической реакции фосфорилирования арилгалогенидов амидов и амидозфиров кислот Р(III) связано с дополнительными объективными сложностями, возникающими при работе с этими соединениями. В частности, наличие двух (Р, N) нуклеофильных центров в молекуле.

Приемы и закономерности, изученные на примере ароматических систем, позволяют осуществить переход к макроциклическим соединениям, включающим ароматические фрагменты. Особое место в ряду полостных систем занимают каликс[4]резорцины ввиду легкости их синтеза, заметной растворимости и преимущественной конформационной однородности. Исследование методов получения, структуры и превращений наноразмерных макрогетероциклических полостных систем является одним из базовых направлений развития современной органической химии. Оно обуславливает необходимость расширения набора сложных каркасных архитектур; выявление общих закономерностей их устойчивости, реакционной способности и молекулярного распознавания; развитие дизайна оригинальных функционализированных производных, представляющих интерес в качестве биорегуляторов, новых типов катализаторов, селективных сорбентов молекул и ионов, сенсоров и других рецепторных систем.

Первые данные о фосфорилировании резорцинаренов по гидроксильным группам резорцинольных колец были опубликованы в 1990 году. Однако, несмотря на достаточно большое количество известных к настоящему времени фосфорсодержащих каликс[4]резорцинов, С-фосфорилированные каликсрезорцины ранее не описаны.

**Цель исследования.** Разработка стратегии получения новых органических соединений со связью  $P-C(sp^2)$  в ряду ароматических и макроциклических систем. Установление структуры и исследование свойств.

**Научная новизна.**

Разработан оригинальный подход к синтезу новых органических соединений со связью  $P-C(sp^2)$  в ряду ароматических и макроциклических (каликс[4]резорцинов) систем, базирующийся на реакции каталитического взаимодействия производных кислот  $P(III)$  с галогенированными в ядро ароматическими системами.

Впервые проведен детальный анализ влияния природы ароматического фрагмента на каталитическую реакцию арил(тиенил, винил)галогенидов с амидами кислот  $P(III)$ . Показано, что электроноакцепторные заместители в ароматическом ядре снижают выход ариламинофосфониевых солей; взаимодействие амидов кислот  $P(III)$  с *o*, *n*-галогенанизолами может протекать в двух направлениях: с образованием ариламинофосфониевых солей и аминфосфониевых солей, не содержащих анизольного фрагмента; тиениламинофосфониевые соли подвергаются деалкилированию, приводящему к иминофосфинам; стириламинофосфониевые соли разрушаются с образованием олигомерных структур.

Впервые систематически исследованы катализируемые солями и комплексными соединениями никеля реакции хиральных производных кислот  $P(III)$  с арилгалогенидами. Обнаружено наличие каталитических свойств комплексов никеля типа  $NiX_2L_2$  (где  $L$ -оптически активные эфиры аминокислот) в реакциях хиральных производных кислот  $P(III)$  с арилгалогенидами. Найдено, что природа катализатора влияет на направление реакции арирования хиральных производных кислот  $P(III)$ . Замена  $NiBr_2$  на комплексный катализатор  $NiX_2L_2$  приводит к диспропорционированию хиральных производных кислот  $P(III)$ .

Впервые разделены региоизомеры дибромбифенил-18-краун-6 и исследовано взаимодействие региоизомера *транс* 4,4'-дибромбифенил-18-краун-6 с эфирами кислот  $P(III)$ , приводящее к образованию новых фосфорсодержащих краун-эфиров.

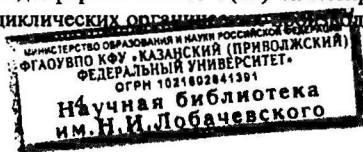
Впервые осуществлен синтез новых фосфорилированных по верхнему и нижнему «ободу» молекул каликс[4]резорцинов со связью  $P-C(sp^2)$  каталитической реакцией производных кислот  $P(III)$  с бромкаликс[4]резорцинами и кислотно-катализируемой конденсацией резорцина и фосфорсодержащих бензальдегидов.

Впервые синтезированы новые основания Манниха на основе каликс[4]резорцинов, несущих по нижнему «ободу» молекулы фосфорсодержащие фрагменты.

На примере каликсрезорцинов, содержащих однородные (дизтоксифосфорилфенильные группы по нижнему «ободу» молекулы) и разнородные (дизтоксифосфорилфенильные группы по нижнему и диэтиламинные группы по верхнему «ободу» молекулы) показана возможность получения новых комплексных соединений  $Rh(II)$  и  $Rh(III)$ . Установлено, что полидентантные лиганды с различным характером донорных центров –  $P,N$ -функционализированные каликсрезорцины – реагируют с ионами металлов с участием фосфорсодержащей группы.

**Практическая значимость работы.**

-В результате исследования каталитических реакций ароматических систем со связью  $C(sp^2)-NiI_2$  с амидами и амидоэфирами кислот  $P(III)$  синтезирован широкий ряд новых ароматических и макроциклических органических соединений с фосфором и изучены их свойства.





-Предложены и реализованы подходы к получению новых фосфорсодержащих каликс[4]резорцинов как исходных фрагментов для синтеза супрамолекулярных систем.

-Показана возможность применения фосфорсодержащих каликсрезорцинов в качестве полидентантных лигандов в реакциях комплексообразования с соединениями Rh(II) и Rh(III).

-Синтезированы новые каликс[4]резорцины, функционализированные аминокислотами и их производными. Первичное тестирование каликс[4]резорцина, функционализированного глицином, выявило увеличение психотропной и ноотропной активности препарата глицин, связанного с каликс[4]резорцином.

-Показана возможность получения молекулярных комплексов на основе известных в качестве лекарственных средств гидразидов фосфорилюксусных кислот [2-(дифенилфосфорил)ацетогидразид] - фосеназид и 2-[4-(дифениламино)фенил]-[(2-хлорэтокси)фосфорил] ацетогидразид – КАПАХ и каликс[4]резорцинов. Фармакологическое исследование молекулярных комплексов показало, что они обладают более выраженной ноотропной и психотропной активностью по сравнению с исходной субстанцией.

**Личный вклад автора.** Результаты экспериментальных исследований, включенные в работу, получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно провел анализ литературы, выбор объектов и методов исследования, поставил проблемы диссертации, обсудил и обобщил результаты диссертационной работы, сформулировал выводы. В диссертации использованы данные, полученные и опубликованные в соавторстве с аспирантами кафедры органической химии КГТУ Утеновой Б.Т., Григорьевой А.Н., Наумовой А.А., Шаталовой Н.И. у которых соискатель был научным консультантом и руководителем. Д.х.н., профессор Бурилов А.Р., к.х.н., профессор Сентемов В.В. на разных этапах принимали участие в обсуждении результатов. Рентгеноструктурный анализ выполнен д.х.н., в.н.с. Губайдуллиным А.Т., д.х.н. профессором Литвиновым И.А. К.х.н., доцент Гусева Е.В. принимала участие в установлении структуры комплексов родия. Гидразиды фосфорилюксусных кислот синтезированы к.х.н., в.н.с. Тарасовой Р.И.. Фармакологические исследования выполнены под руководством д.м.н., профессора Семиной И.И.. Автор выражает признательность д.х.н., профессору Красильниковой Е.А. за научное консультирование работы и многолетнее сотрудничество.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы были представлены на VII международном симпозиуме ИЮПАК по металлоорганической химии (Кобе, Япония, 1993); симпозиуме по органической химии (С.-Петербург, Россия, 1995); XIII и XVII международных конференциях по химии фосфора(ICPC) (Иерусалим, Израиль, 1995; Сямынь, Китай, 2007); IX, XI, XIII, XIV и XV международных конференциях по химии фосфорорганических соединений (ICPC) (С.-Петербург, Россия, 1993, Казань, Россия, 1996; С.-Петербург, Россия, 2002; Казань, Россия, 2005; С.-Петербург, Россия, 2008); Международном симпозиуме «Химия и применение фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений» (С.-Петербург, Россия, 1998); Школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, Россия, 2001); V и VIII молодежных научных школах-конференциях по органической химии (Екатеринбург, Россия, 2002; Казань, Россия, 2005); II, III и V международных симпозиумах «Молекулярный дизайн и синтез супрамолекулярных архитектур» (Казань, Россия, 2002, 2004 и 2009); XVII и XVIII Менделеевских съездах по общей и

прикладной химии (Казань, Россия, 2003; Москва, Россия, 2007); Международном симпозиуме «Перспективы развития органической химии (ASOC-Crimea)» (Судак, Украина, 2006); Международной научной конференции «Химия, химическая технология и биотехнология на рубеже тысячелетий» (Томск, Россия, 2006); Конференциях «Структура и динамика молекулярных систем» (Яльчик, Россия, 2002, 2005; Казань, Россия, 2007); XVI международном симпозиуме по гомогенному катализу ISHC-XVI (Флоренция, Италия, 2008); Международной конференции «Основные тенденции развития химии в начале XXI века» (Санкт – Петербург, Россия, 2009); Международной Чугаевской конференции по координационной химии (Санкт-Петербург, Россия, 2009); Итоговых научных сессиях КГТУ (2001-2009).

**Публикации.** Основное содержание работы изложено в 66 работах: 24 статьях в отечественных и международных научных журналах, в том числе 18 статей в журналах, рекомендованных экспертным советом ВАК и 42 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

**Структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 260 страницах, состоит из введения, четырех глав, экспериментальной части и выводов, и содержит 6 схем, 41 рисунок и 25 таблиц. Список цитируемых публикаций включает 242 наименования.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры органической химии факультета нефти и нефтехимии Казанского государственного технологического университета по теме «Направленный синтез полифункциональных элементоорганических соединений с заданной структурой как основа для создания материалов и технологий нового поколения» при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 04-03-32512 (2004-2006), № 07-03-00863 (2007-2009)), международного гранта DAAD (GR 6202 – A0206192, Ref. 325 (2002)).

### Основное содержание работы

Реакция фосфинов и эфиров кислот P(III) с неактивированными арилгалогенидами в присутствии солей переходных металлов предложена в 60-х - 70-х годах прошлого столетия (Horner L., Tavs P.) как метод получения фосфониевых солей, фосфонатов, фосфинатов, фосфиноксидов. В последующие годы существенный вклад в изучение механизма каталитической реакции эфиров кислот P(III) с арилгалогенидами внесли представители Казанской химической школы (Красильникова Е.А., Сентемов В.В. с сотр.), которые предложили рассматривать данную реакцию как процесс радикального ароматического нуклеофильного замещения ( $S_{RN}1$ ), протекающий с участием комплексных соединений никеля. Схема каталитического цикла представлена на рисунке 1.

На схеме показано, что на первых этапах катализа солями никеля образуются фосфорсодержащие комплексы Ni(II) (стадия 1). Под действием избытка лиганда соединения Ni(II) восстанавливаются до Ni(0) (стадия 2), взаимодействие этих комплексов приводит к образованию комплексов Ni(I) (стадия 3). Далее, в соответствии с механизмом  $S_{RN}1$ , протекают следующие процессы:

4 стадия - активация арилгалогенида за счет переноса одного электрона с металла на молекулу арилгалогенида и образование анион-радикала.

5 стадия – распад анион радикала на анион и арильный радикал. Особенностью данного радикального процесса является то, что все стадии протекают во внутренней сфере комплексного соединения.

6 стадия – процесс внутрисферного сочетания арильного радикала с координированной молекулой лиганда и образование фосфоранильного радикала.

7 стадия – окисление фосфоранильного радикала под действием комплекса Ni(II) с образованием комплексной квазифосфониевой соли и регенерация катализатора соединения Ni(I).

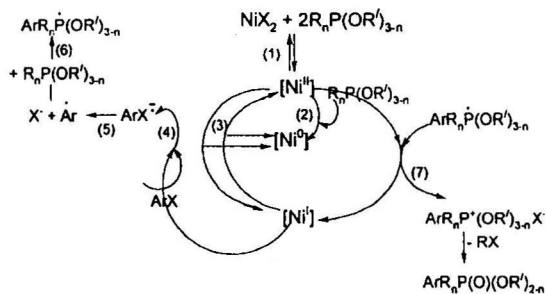


Рисунок 1. Схема каталитического цикла реакции фосфорилирования арилгалогенидов эфирами кислот P(III).

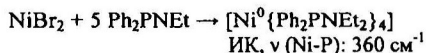
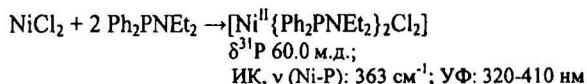
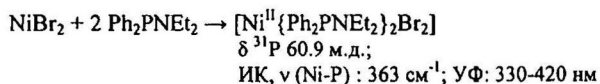
До начала наших исследований в литературе имелись лишь единичные примеры взаимодействия амидов кислот P(III) и не активированных арилгалогенидов в присутствии солей никеля (II).

## 1. Исследование каталитической реакции ароматических систем со связью C(sp<sup>3</sup>)-Hlg с амидами и амидоэфирами кислот P(III).

### 1.1. Исследование процессов комплексообразования амидов кислот P(III) с солями Ni(II).

Процесс комплексообразования амидов кислот P(III) и солей Ni(II) практически не изучен. Наличие двух электронодонорных атомов в молекуле амидов кислот P(III) позволяет образовывать связь с переходными металлами по обоим центрам.

На модельных системах (А), состоящих из амидов кислот P(III) и солей Ni(II), мы впервые показали, что процесс комплексообразования протекает по атому фосфора и приводит к образованию комплексных соединений никеля в различных степенях окисления:



С целью выяснения влияния арилгалогенидов на протекание процессов комплексообразования методами ЯМР<sup>31</sup>P, ЭПР и электронной спектроскопии изучена система (Б): NiBr<sub>2</sub> - Ph<sub>2</sub>PNEt<sub>2</sub>(L) - PhBr (таблица 1). На первом этапе в системе (Б) процесс комплексообразования протекает аналогично процессу в системе (А) - образуется фосфорсодержащий комплекс Ni(II). При дальнейшем нагревании возникает фосфониевая соль, в которой фосфониевый катион находится в виде противоиона к парамагнитной частице [NiBr<sub>4</sub>]<sup>2-</sup>. Это объясняет экспериментально наблюдаемый факт уширения резонансной линии в спектрах ЯМР<sup>31</sup>P. Параллельно проведенное исследование системы (Б) методом электронной спектроскопии указывает на существование комплексов никеля (II), этот факт подтверждается характерной для них окраской и соответствующими полосами в электронных спектрах поглощения растворов. Так, после нагревания системы до 140°C в электронных спектрах наблюдается полоса поглощения в области 330-420 нм, которая соответствует комплексному соединению типа Ni<sup>II</sup>L<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>. После нагревания системы до 160°C окраска реакционной смеси изменялась от красно-коричневой до синей. В электронном спектре, соответствующем синей окраске реакционной смеси, появляется интенсивная полоса поглощения в области 550-670 нм. Известно, что в этой области обнаруживается парамагнитный ион [Ni<sup>II</sup>Br<sub>4</sub>]<sup>2-</sup>, который устойчив только в присутствии аммониевых и фосфониевых катионов. Параметры спектра ЭПР позволяют отнести зафиксированный комплекс к типу [Ni<sup>I</sup>L<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. Подобные комплексы образуются в результате реакции сопропорционирования между эквивалентными количествами комплексов NiL<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> и Ni<sup>0</sup>L<sub>4</sub>.

Таблица 1. Данные исследования системы NiBr<sub>2</sub> - Ph<sub>2</sub>PNEt<sub>2</sub>-PhBr методами ЯМР<sup>31</sup>P, ЭПР и электронной спектроскопии.

Условия исследования системы	ЯМР <sup>31</sup> P, м.д.	Электронная спектроскопия, нм	ЭПР	Отнесение
25°C	62.9	-	-	Ph <sub>2</sub> PNEt <sub>2</sub>
140°C	60.9 (ушир.)	330-420	-	[Ni <sup>II</sup> {Ph <sub>2</sub> PNEt <sub>2</sub> }Br <sub>2</sub> ]
160°C	48.0 (ушир.)	550-670	-	[Ph <sub>3</sub> P <sup>+</sup> NEt <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> [Ni <sup>II</sup> Br <sub>4</sub> ] <sup>2-</sup>
После нагревания до 160°C и замораживания в жидком азоте (77K)	-	-	q = 2.093 A = 86 E	Ni <sup>I</sup> [Ph <sub>2</sub> PNEt <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> <sup>+</sup>
После разложения водой	46.0	-	-	[Ph <sub>3</sub> P <sup>+</sup> NEt <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup>

Таким образом, при исследовании системы (Б) зарегистрировано образование комплексных соединений никеля в различных степенях окисления и наблюдается полная согласованность всех используемых методов (ЯМР<sup>31</sup>P, ЭПР, электронной спектроскопии).

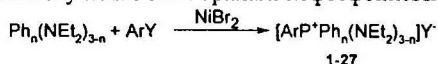
Экспериментальные данные свидетельствуют, что реакция амидов кислот трехкоординированного фосфора с арилгалогенидами в присутствии солей никеля (II) протекает с участием комплексных соединений никеля в различных степенях

окисления. Учитывая полученные результаты и литературные данные, можно считать, что предложенные ранее в литературе стадии каталитического цикла являются общими для реакций арилгалогенидов с производными кислот P(III) – эфирами и амидами кислот P(III) и данный механизм можно использовать как рабочий инструмент для объяснения особенностей изучаемой реакции.

## 1.2. Синтез новых ариламинофосфониевых солей и арилфосфонатов.

С целью расширения синтетических возможностей каталитической реакции фосфорилирования ароматических систем со связью C(sp<sup>2</sup>)-Hlg осуществлены синтезы новых арил(гетерил, винил)аминофосфониевых солей и арил(гетерил)фосфонатов, в том числе с хиральным атомом фосфора.

Взаимодействием амидов кислот P(III) и различных арилгалогенидов в присутствии бромида никеля получены новые ариламинофосфониевые соли (1-27):



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Y = Br, n = 2-0 (1-3); Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Y = BPh<sub>4</sub>, n = 1 (4); Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Y = Cl, n = 2, 1 (5, 6)

Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y = Br, n = 2-0 (7-9)

Ar = 3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y = Br, n = 2-0 (10-12); Ar = 3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y = BPh<sub>4</sub>, n = 0 (13)

Ar = 2-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y = Br, n = 2-0 (14-16); Ar = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y = Br, n = 2, 1 (17, 18);

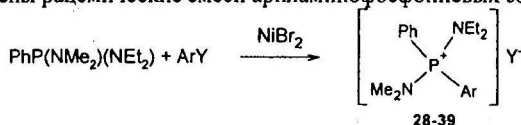
Ar = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y = BPh<sub>4</sub>, n = 2 (19)

Ar = C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>, Y = Br, n = 2, 1 (20, 21); Ar = C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>, Y = BPh<sub>4</sub>, n = 2, 1 (22, 23)

Ar = 4-CH(O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y = Br, n = 2-0. (24-26)

Ar = 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, Y = I, n = 0 (27)

В присутствии NiBr<sub>2</sub> хиральный диметиламино(диэтиламино)фенилфосфин использован в реакциях с широким кругом ароматических систем с различными электронодонорно-электроакцепторными заместителями в ароматическом кольце. В результате получены рацемические смеси ариламинофосфониевых солей (28-39):



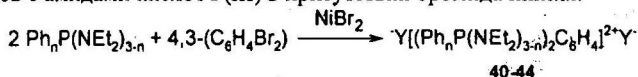
Ar = 3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y = Br (28); Ar = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y = Cl (29); Ar = 4-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y = Br (30);

Ar = 4-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y = Cl (31); Ar = C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>, Y = Br (32); Ar = 4-(EtO(O)C)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y = Br (33);

Ar = 4-(Me(O)C)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y = Br (34); 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, Y = I (35); Ar = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y = Br (36);

Ar = 2-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y = Br (37); Ar = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Y = Cl (38); Ar = 3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, Y = I (39)

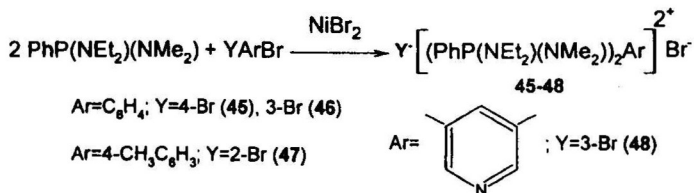
Разработанная методология синтеза моноаминофосфониевых солей каталитической реакцией моногалогенарилов с амидами кислот P(III) позволила получить бисаминофосфониевые соли (40-44) взаимодействием *п*- и *м*-дибромбензолов с амидами кислот P(III) в присутствии бромида никеля:



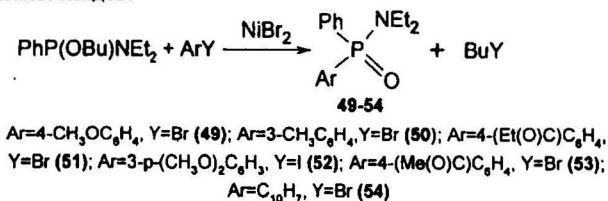
4-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), Y = Br, n = 2 (40); 4-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), Y = Br, n = 1 (41); 4-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), Y = BPh<sub>4</sub>,

n = 1 (42); 4-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), Y = Br, n = 0 (43); 3-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), Y = Br, n = 2 (44)

Реакцией хирального диметиламино(диэтиламино)фенилфосфина с арилдибромидами и 3,5-дибромпиридином (катализатор  $\text{NiBr}_2$ ) синтезированы арилбисаминофосфониевые соли с двумя хиральными атомами фосфора (45-48):



Новые ариламинофосфинаты с хиральным атомом фосфора (49-54) получены при использовании *n*-бутилового эфира диэтиламинофенилфосфонистой кислоты различных арилгалогенидов:



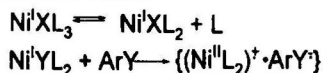
При изучении каталитических реакций синтеза ариламинофосфониевых солей обнаружено несколько особенностей, которые можно объяснить, используя отдельные стадии механизма реакции (рисунок 1).

### 1.2.1. Влияние электроноакцепторного заместителя в ароматическом ядре на выход аминафосфониевых солей.

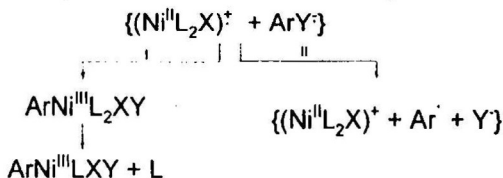
Влияние природы арилгалогенидов на реакцию ароматического нуклеофильного замещения в основном определяется их электронодонорно-электроноакцепторными свойствами. Так введение электроноакцепторных заместителей в ароматическое кольцо арилгалогенидов облегчает, а введение электронодонорных затрудняет реакции с соединениями P(III).

В результате исследования каталитических реакций *n*-бромбензальдегида этилового эфира *n*-бромбензойной кислоты и *n*-бромацетофенона с  $\text{Ph}_n\text{P}(\text{NEt}_2)_{3-n}$ ,  $\text{PhP}(\text{NMe}_2)(\text{NEt}_2)$ , найдено, что выход соединений (24-26, 33, 34) ниже, чем выход продуктов реакции соответствующих производных P(III) с другими арилгалогенидами (бромбензолом, броманизолами, бромтолуолом и др.).

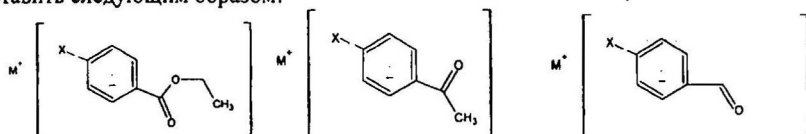
Одним из условий протекания реакции  $\text{S}_{\text{RN}}1$  арилгалогенидов с производными кислот P(III) в присутствии каталитических количеств солей Ni(II) является необходимость достаточной электроноакцепторности арилгалогенида для образования анион-радикала (стадия 4 каталитического цикла - активация арилгалогенида реакцией окислительного присоединения, которая представляет собой начальную стадию механизма  $\text{S}_{\text{RN}}1$ ):



Наличие электроноакцепторного заместителя в ароматическом ядре увеличивает скорость образования промежуточного анион радикала (стадия 4 каталитического цикла), поскольку реакция протекает в энергетически более выгодных условиях. В дальнейшем анион радикал может не только распасться с образованием арильного радикала, что необходимо для продолжения каталитического процесса, но и окислиться (стадия 5 каталитического цикла):



На распределение продуктов распада и окисления влияет стабильность ион радикальной пары. Строение анион-радикалов, образованных из этилового эфира *n*-бромбензойной кислоты, *n*-бромацетифенона и *n*-бромбензальдегида, можно представить следующим образом:



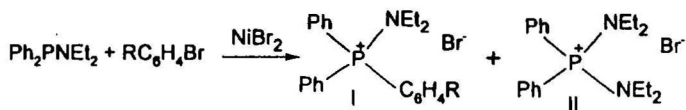
Очевидно, что влияние альдегидной, сложноэфирной и кетонной групп сказывается не только в электроноакцепторности, но и способствует дополнительной делокализации анион радикала на карбонильную группу по системе сопряженных связей, что приводит к увеличению стабильности арильного анион-радикала.

В каталитических реакциях амидов кислот P(III) с дигалогензамещенными арилгалогенидами (синтез соединений (40-48)) выход продуктов реакции также значительно ниже, чем в реакциях с моногалогензамещенными арилгалогенидами. Вероятно, замещение галогена в дигалогенарилах протекает последовательно и введенная электроноакцепторная аминифосфониевая группа должна значительно увеличивать стабильность анион-радикала.

Таким образом, влияние электроноакцепторных заместителей приводит к увеличению стабильности промежуточного анион радикала, давая возможность протеканию процессов, отличных от процесса диссоциации и образования арильного радикала, что в конечном итоге снижает выход ариламинофосфониевых солей.

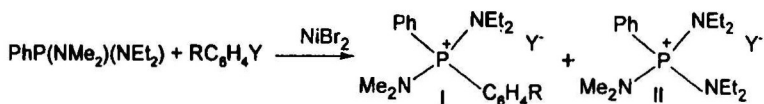
## 1.2.2. Особенности протекания реакций амидов кислот P(III) с *o*-, *n*-галогенанизолами.

На примере взаимодействия амидов кислот P(III) с *o*-, *n*-галогенанизолами в присутствии NiBr<sub>2</sub> отмечено образование двух типов аминифосфониевых солей. После выделения аминифосфониевых солей 14, 17, 36-38, в ЯМР<sup>31</sup>P спектрах остатков реакционных смесей наблюдаются два резонансных сигнала фосфора разной интенсивности в области, характерной для аминифосфониевых солей. Анализ ЯМР<sup>1</sup>H спектров позволил определить наличие и соотношение аминифосфониевых солей двух различных структур (I и II), различающихся по количеству диэтиламинных групп при атоме фосфора и отсутствию в одной из солей анионного радикала:



R = *n*-OMe; R = *o*-OMe

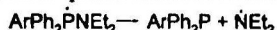
R = *n*-OMe ( $\delta^{31}\text{P}$  48.6 м.д. (I), 43%; 53.6 м.д. (II), 57%); R = *o*-OMe ( $\delta^{31}\text{P}$  51.0 м.д. (I), 46%; 53.6 м.д. (II), 54%)



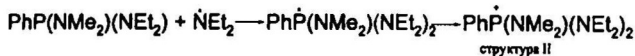
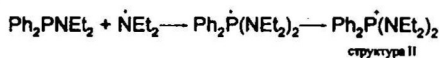
R = *n*-OMe, *o*-OMe, Y=Br; R = *n*-OMe, Y=Cl

R = *n*-OMe, Y=Br ( $\delta^{31}\text{P}$  47.0 м.д. (I), 25%; 54.0 м.д. (II), 75%); R = *n*-OMe, Y=Cl ( $\delta^{31}\text{P}$  47.0 м.д. (I), 34%; 51.0 м.д. (II), 66%); R = *o*-OMe, Y=Br ( $\delta^{31}\text{P}$  54.5 м.д. (II), 100%).

На основе полученных экспериментальных данных образование аминофосфониевой соли структуры (II) можно объяснить с учетом механизма реакции. В соответствии с каталитическим циклом фосфоранильный радикал (стадия 6 каталитического цикла) подвергается одноэлектронному окислению, и превращается в производное P(IV) – соль фосфония. Однако с процессом окисления фосфоранила может конкурировать  $\alpha$ -расщепление аминильного радикала:



Аминильный радикал захватывается координированной молекулой лиганда и образуется фосфоранильный радикал нового строения, который окисляется в соответствии с 7 стадией механизма реакции, образуя аминофосфониевую соль, не содержащую радикала анизольного фрагмента:

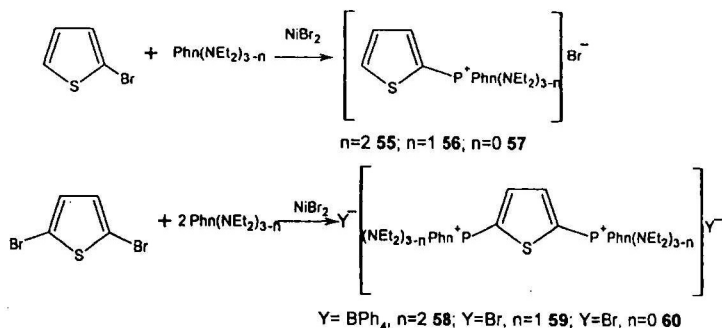


Таким образом, впервые на примере взаимодействия амидов кислот P(III) с *o*-, *n*-галогенанизолами показано, что в условиях каталитической реакции, кроме процесса окисления фосфоранильного радикала, существует возможность его  $\alpha$ -распада, что приводит к образованию аминофосфониевых солей, не содержащих анизольного фрагмента.

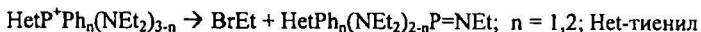
### 1.3. Синтез новых тиениламинофосфониевых солей и иминофосфинов.

Каталитической реакцией 2-бромтиофена и 2,5-дибромтиофена с амидами кислот P(III) впервые синтезированы моно- и бистиениламинофосфониевые соли (55-60) с выходом ниже 50%:



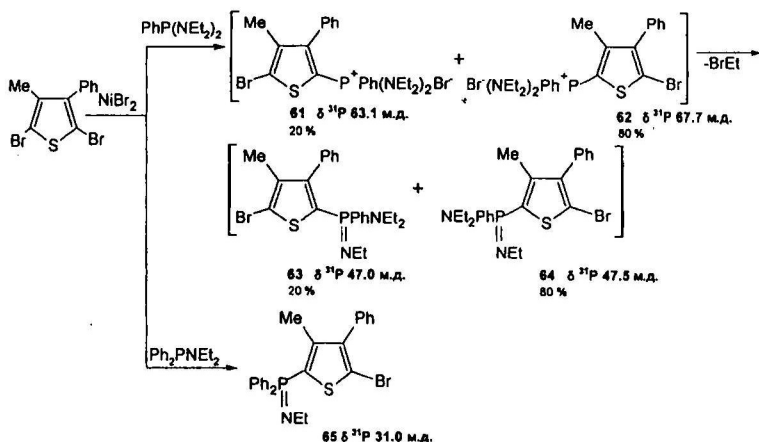


В процессе синтеза тиениламинофосфониевых солей (55-60) отмечено выделение газа, а образующийся конденсат идентифицирован как бромистый этил. Вероятно, в ходе реакции происходит деалкилирование тиениламинофосфониевой соли:



В индивидуальном виде продукты деалкилирования не удалось выделить.

Исследуя реакцию 2,5-дибром-3-метил-4-фенилтиофена с амидами кислот P(III) общей формулы  $\text{Ph}_n\text{P(NEt}_2\text{)}_{3-n}$  ( $n=0-2$ ), в присутствии бромида Ni(II) нами обнаружено, что, во-первых, аминофосфониевые соли образуются в виде двух региоизомеров, во-вторых, тиениламинофосфониевые соли разлагаются с выделением бромистого этила и образованием иминофосфинов.

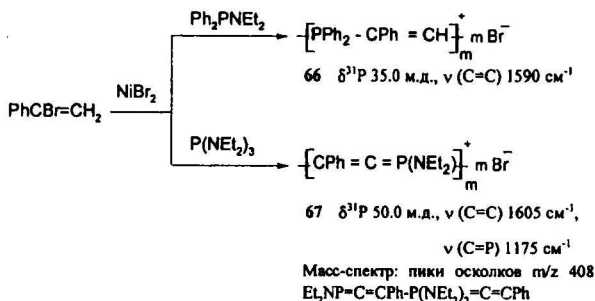


Взаимодействием фенилбисдиэтиламинофосфина с 2,5-дибром-3-метил-4-фенилтиофеном были получены как аминофосфониевые соли (61, 62), так и иминофосфины (63, 64) в виде смеси региоизомеров. В реакции 2,5-дибром-3-метил-4-фенилтиофена с  $\text{Ph}_2\text{PNEt}_2$  - единственный конечный продукт - иминофосфин (65). В случае взаимодействия 2,5-дибром-3-метил-4-фенилтиофена с  $\text{P(NEt}_2\text{)}_3$  образуется смесь неидентифицированных продуктов.

Таким образом, электронное влияние тиенильного радикала сказывается на устойчивости тиениламинофосфониевых солей - может происходить процесс деалкилирования амидных групп и образование соединений со связью P=N.

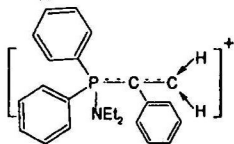
#### 1.4. Взаимодействие амидов кислот P(III) с $\alpha$ -бромстиролом в присутствии $\text{NiBr}_2$ .

Из литературы известно, что реакции винилгалогенидов с триалкилфосфитами в присутствии солей  $\text{Ni(II)}$  приводят к образованию  $\alpha$ -,  $\beta$ -ненасыщенных фосфонатов. Нами впервые в каталитической реакции с винилгалогенидами исследованы амиды кислот P(III). Обнаружено, что вместо ожидаемых стириламинофосфониевых солей продукты взаимодействия  $\alpha$ -бромстирола с  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{NEt}_2)$  и  $\text{P}(\text{NEt}_2)_3$  в присутствии  $\text{NiBr}_2$  - полимерные соединения:



В случае  $\alpha$ -бромстирола и  $\text{PhP}(\text{NEt}_2)_2$  выделить индивидуальное соединение не удалось.

Полученные экспериментальные данные позволяют предположить, что причина образования полимера заключается в разложении возникающего на последней стадии каталитического цикла стириламинофосфониевого катиона комплексной соли  $[\text{StirylP}^+\text{Ph}_n(\text{NEt}_2)_{3-n}]_2[\text{NiBr}_2]^{2-}$  (стадия 7 механизма реакции). В данном катионе за счет делокализации положительного заряда атомы водорода при двойной связи становятся активными и приобретают частичный положительный заряд (например, для  $\text{StirylP}^+\text{Ph}_2(\text{NEt}_2)$ ):

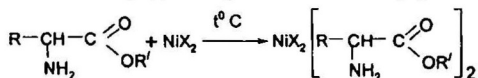


При этом может образовываться (как внутри-, так и межмолекулярная) водородная связь с НЭП азота амидной группы. Отщепление одной молекулы диэтиламина в катионе  $[\text{StirylP}^+\text{Ph}_2(\text{NEt}_2)]$  приводит к образованию олигомерного 2-фенилвинилиденфосфоний бромида (66). В результате отщепления двух молекул диэтиламина в катионе  $[\text{StirylP}^+(\text{NEt}_2)_3]$  образуется полимерный 3-фенил-Р-винилденэтиламинофосфоний бромид (67).

### 1.5. Разработка подходов к синтезу оптически активных ариламинофосфониевых солей и арилфосфонатов.

В разделе 1.2. говорится о впервые показанной возможности синтеза хиральных фосфорорганических соединений со связью P-C(sp<sup>2</sup>) (ариламинофосфониевых солей и арилфосфонатов) реакцией арилгалогенидов с хиральными амидами и эфирамидами кислот P(III) в присутствии бромида Ni(II). Мы предположили, что введение в катализатор оптически активного фрагмента позволит перейти к синтезу оптически-активных ариламинофосфониевых солей и арилфосфонатов. Для изучения каталитической реакции арилгалогенидов с хиральными производными P(III) разработаны некоторые подходы к проведению взаимодействия на катализаторе, содержащем оптически активный фрагмент.

С целью создания катализатора, содержащего оптически-активный фрагмент, предпринят целенаправленный поиск методов синтеза комплексов Ni(II), содержащих в качестве лигандов оптически активные п-доноры - эфиры аминокислот. Этиловые и метиловые эфиры D,L-валина, D,L-аланина, а также оптические активные этиловые эфиры D-аланина и D-валина апробированы в качестве лигандов в реакции комплексообразования с хлоридом и бромидом никеля (II):

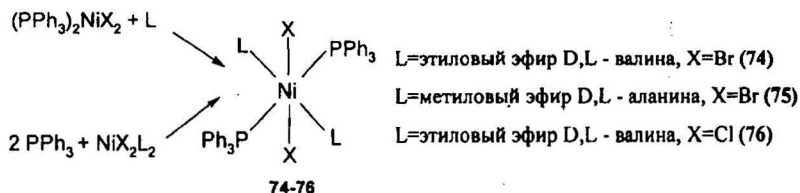


68-73

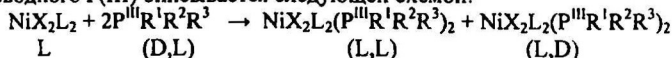
(D,L)R=CH<sub>3</sub>, R'=CH<sub>3</sub>, X=Br (68); (D,L)R=CH<sub>3</sub>, R'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X=Br (69); (D,L)R=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH, R'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X=Br (70); (D,L)R=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH, R'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X=Cl (71); (D)R=CH<sub>3</sub>, R'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X=Br (72); (D)R=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH, R'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X=Br (73)

Выделенные соединения Ni<sup>2+</sup> относятся к высокоспиновым парамагнитным комплексам, для которых характерной является тетраэдрическая геометрия. Координация двух молекул лиганда - эфиров D,L-аминокислот, осуществляется через аминный атом азота. С использованием оптически активных этил-D-аланината и этил-D-валината получены соответствующие оптически активные комплексы (72, 73).

С целью моделирования процессов, имеющих место в каталитическом цикле реакции арилгалогенидов с производными P(III) (стадия 1 механизма реакции), необходимо было показать возможность координации на никеле одновременно производных P(III) и эфиров аминокислот. Для этого изучено комплексообразование бис(трифенилфосфин)дихлорида никеля (II) и бис(трифенилфосфин)дихлорида никеля (II) с эфирами аминокислот, позволившее получить октаэдрические комплексы (74-76). Встречным синтезом - комплексообразованием трифенилфосфина с NiX<sub>2</sub>L<sub>2</sub> (L - эфиры аминокислот) получены аналогичные результаты:



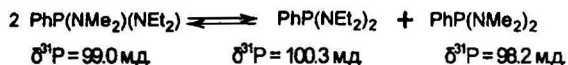
Таким образом, на примере синтеза разнолигандных фосфор, азотсодержащих комплексов Ni(II) показана возможность присутствия на одном координационном центре разных п-донорных лигандов - трифенилфосфина и хиральных молекул эфиров аминокислот. Следовательно, возможна реализация I стадии механизма реакции при замене катализатора NiBr<sub>2</sub> его комплексными соединениями типа NiX<sub>2</sub>L<sub>2</sub>. Введение в реакцию с оптически активным комплексом NiX<sub>2</sub>L<sub>2</sub> хирального производного P(III) описывается следующей схемой:



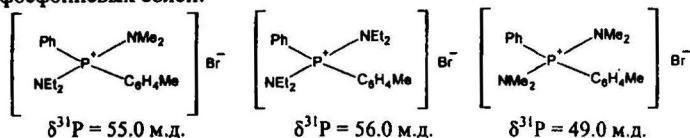
L - оптически активные эфиры аминокислот.

Полученная смесь диастереомерных комплексов претерпевает дальнейшее превращение в соответствии со стадиями каталитического механизма реакции (рисунок 1).

Каталитические свойства комплексных соединений типа NiBr<sub>2</sub>L<sub>2</sub> (L- этиловый эфир D-валина, этиловый эфир D-аланина) исследованы на примере реакций диметиламино(диэтиламино)фенилфосфина и *n*-бутилового эфира диэтиламинофенилфосфонистой кислоты с арилгалогенидами. Условия взаимодействий, проводимых на комплексном катализаторе, были аналогичны условиям с использованием NiBr<sub>2</sub>. Характерное изменение окраски реакционной смеси (от красной до зеленой или синей), исследование методами электронной и ЯМР<sup>31</sup>P спектроскопии указывает на образование комплексных соединений никеля различной конфигурации и состава. Выделить индивидуальные оптически активные ариламинофосфониевые соли и N,N-диэтиламиды диарилфосфиновой кислоты не удалось. В ЯМР<sup>31</sup>P спектрах полученных продуктов обнаружен ряд резонансных сигналов фосфора разной интенсивности в области, характерной для ариламинофосфониевых солей и N,N- диэтиламидов диарилфосфиновой кислоты. Метод ЯМР<sup>31</sup>P спектроскопии в модельной системе NiBr<sub>2</sub>L<sub>2</sub>-PhP(NMe<sub>2</sub>)(NEt<sub>2</sub>)-*m*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me (0.3:1:1) (L- этиловый эфир D-валина) показал, что в условиях данной реакции протекает диспропорционирование асимметричного PhP(NMe<sub>2</sub>)(NEt<sub>2</sub>):



Все три амидофосфита вступают в реакцию с *m*-бромтолуолом и образуют три типа аминоксфосфониевых солей:



Процесс диспропорционирования хирального амидофосфита не отмечен в реакции NiBr<sub>2</sub>-PhP(NMe<sub>2</sub>)(NEt<sub>2</sub>) - ArY (0.3:1:1). Вероятно, в этих системах амидофосфит стабилизирован во внутренней сфере металлического центра за счет координации на никеле. В системе NiBr<sub>2</sub>L<sub>2</sub>-PhP(NMe<sub>2</sub>)(NEt<sub>2</sub>) - *m*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me амидофосфит находится в свободном состоянии более продолжительное время и при нагревании легко диспропорционирует.

Таким образом, обнаружено наличие каталитических свойств комплексных соединений типа NiBr<sub>2</sub>L<sub>2</sub>, где L- этиловый эфир D-валина, в реакциях арилирования

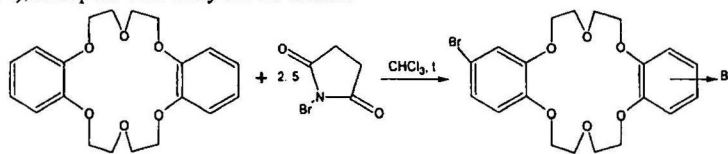
хиральных производных P(III). Выделить оптически активный продукт не удастся вследствие диспропорционирования асимметричных производных P(III), приводящего к образованию смеси продуктов.

## 2. Синтез фосфорилированных макроциклических ароматических систем со связью P-C(sp<sup>3</sup>) - краун-эфиров и каликс[4]резорцинов.

Приемы и закономерности, изученные на примере ароматических и гетероароматических систем, позволили осуществить переход к макроциклическим соединениям, включающим ароматические фрагменты – краун-эфирам и каликс[4]резорцинам. Основное отличие последних от ароматических и гетероароматических систем состоит в том, что они обладают молекулярной полостью и дополнительными центрами координации, что затрудняет прогнозирование каталитической реакции бромированных краун-эфиров и каликс[4]резорцинов с производными P(III). В то же время, необходимость в создании новых полидентантных лигандов, экстрагентов с заданными свойствами, обуславливает конструирование и разработку методов синтеза новых макрогетероциклов.

### 2.1. Исследование взаимодействия дибромбифенил-18-краун-6 с производными кислот (P(III)).

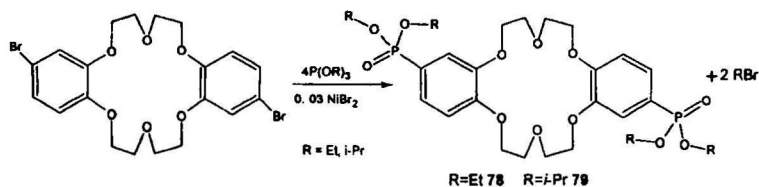
Краун-эфиры – класс циклических полиэфиров, благодаря своим уникальным свойствам образовывать устойчивые комплексы типа «гость-хозяин», нашли широкое применение в экстракционных процессах, межфазном катализе, органическом синтезе, аналитической химии, биологии и медицине. Вследствие сравнительной легкости получения и широких возможностей для синтеза разнообразных производных особое место в химии краун-эфиров занимают дибензокраун-эфиры. В качестве объекта исследования нами выбран симметричный дибромбифенил-18-краун-6 (77), который был получен по схеме:



77  
смесь изомеров *цис* и *транс*

Спектральные данные указывают на то, что продукт бромирования (77) представляет собой смесь региоизомеров. Нам впервые удалось выделить региоизомеры в индивидуальном виде. Основным компонентом смеси являлся высокоплавкий (т. пл. 187-189°C) изомер, который выделен с выходом 75%, низкоплавкий (т. пл. 180-182°C) изомер выделен с выходом 10%. Они различаются по свойствам: в большинстве органических растворителей низкоплавкий изомер растворяется лучше, чем высокоплавкий. На основании ЯМР<sup>1</sup>H спектров и литературных данных можно приписать низкоплавкому изомеру *цис*-структуру, а высокоплавкому – *транс*-структуру.

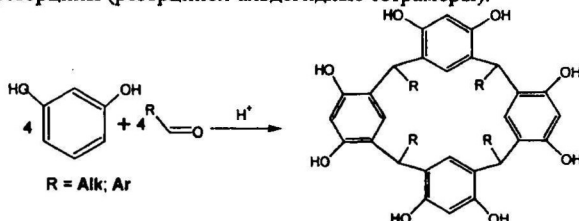
Взаимодействием полиэфира (77) в *транс*-конформации с триалкилфосфитами в присутствии каталитических количеств NiBr<sub>2</sub> получены новые фосфорсодержащие краун-эфиры (78), δ<sup>31</sup>P, 19.64 м.д. и (79), δ<sup>31</sup>P, 16.87 м.д..



Наличие полости и дополнительных центров координации (кислородных мостиков) в дибромбифенил-18-краун-6 не оказывают существенного влияния на ход каталитической реакции фосфорилирования.

## 2.2. Синтез фосфорсодержащих каликс[4]резорцинов со связью P-C(sp<sup>2</sup>).

Каликс[4]резорцины (резорцинол-альдегидные тетрамеры):

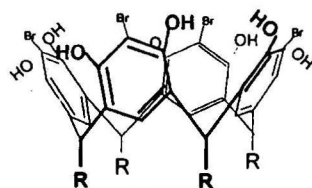


В отличие от краун-эфиров каликс[4]резорцины обладают не только молекулярной полостью и дополнительными центрами координации, но и способностью к самоорганизации, которая зависит от строения каликсрезорциновой матрицы, растворителя. Поэтому прогнозирование направления реакции бромкаликсрезорцинов с производными P(III) в присутствии солей никеля является достаточно сложной задачей.

Структура каликсрезорциновой матрицы предполагает возможность образования связи P-C(sp<sup>2</sup>) либо в *o*-положение по отношению к гидроксильным группам резорцинольного кольца (на верхнем «ободе» молекулы), либо в арильном радикале (на нижнем «ободе» молекулы). В рамках настоящей работы использованы два основных подхода к P-функционализации каликс[4]резорцинов: 1) по нижнему и верхнему «ободу» молекулы с использованием готовой каликсрезорциновой матрицы в качестве синтетической платформы для введения фосфорсодержащей группы; 2) по нижнему «ободу» - конденсацией резорцина и его производных с *p*-фосфорилированными бензальдегидами.

### 2.2.1. Фосфорилирование бромкаликс[4]резорциновой матрицы производными P(III) по верхнему и нижнему «ободу» молекулы.

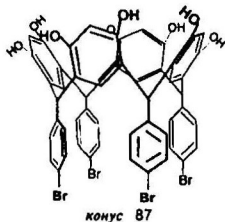
В качестве объектов для фосфорилирования по верхнему «ободу» молекулы выбраны каликс[4]резорцины, имеющие в *o*-положении по отношению к гидроксильным группам атом брома и алкильные радикалы по нижнему «ободу» (80-86). Они получены бромированием продуктов конденсации резорцина и соответствующих алифатических альдегидов. Для резорцинареннов, синтезированных конденсацией резорцина и алифатических альдегидов, преимущественной является конформация конус, стабилизированная за счет водородных связей между гидроксильными группами соседних ароматических ядер и гидрофобных взаимодействий алкильных R групп в полярных растворителях.



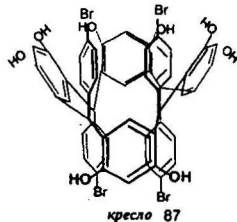
R = CH<sub>3</sub> (80); C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (81); C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (82); C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (83); C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (84); C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (85); C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (86)

В качестве объекта для фосфорилирования по нижнему «ободу» молекулы использован каликс[4]резорцин (87), несущий *п*-бромфенильный радикал по нижнему «ободу» молекулы, полученный конденсацией резорцина и *п*-бромбензальдегида. Из литературы известно, что продукты конденсации резорцина и *п*-бромбензальдегида могут существовать в виде двух диастереомеров в конформации конус и кресло и конфигурации: *cis-cis-cis* (rccc) с симметрией C<sub>4v</sub>, *cis-trans-trans* (rtct) с симметрией C<sub>2v</sub> соответственно.

Методом многократной экстракции нам впервые удалось разделить смесь конформеров:



ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д.: 6.20 (с) *о*-CH<sub>аром.</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>;  
6.35 (м) *м*-CH<sub>аром.</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>



ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д.: 5.45 и 6.15 (с) *о*-CH<sub>аром.</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>;  
6.25 и 6.45 (м) *м*-CH<sub>аром.</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>

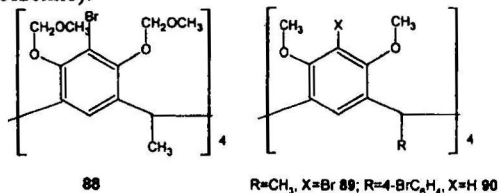
Изомер соединения (87) в конформации *кресло* выделен с выходом 64%, а изомер в конформации *конус* - с выходом 26%. Оба изомера представляют собой кристаллические продукты, обладающие различной растворимостью и температурами плавления. В ЯМР<sup>1</sup>H спектре соединения (87) в конформации *конус* и конфигурации rccc наблюдается только один набор сигналов конформационно зависимых *о*- и *м*-протонов резорцинольного кольца в области 6.21 м.д. и 6.35 м.д., соответственно. В ЯМР<sup>1</sup>H спектре соединения (87) в конформации *кресло* и конфигурации rtct наблюдается удвоение сигналов *о*- и *м*-протонов резорцинольного кольца, которые проявляются в виде двух синглетов в области 5.45, 6.15 м.д. и 6.25, 6.45 м.д., соответственно.

Для изучения влияния вводимых функциональных групп в качестве фосфорилирующих реагентов использовали различные производные кислот Р(III). Однако свободные реакционно-способные гидроксильные группы в бромсодержащих каликс[4]резорцинах (80-87) представляют собой дополнительный реакционный центр. В реакциях с эфирами и амидами кислот Р(III) они взаимодействуют с производными кислот Р(III) по гидроксильным группам с образованием кавитандов. Это вызывает необходимость защиты гидроксильных групп.

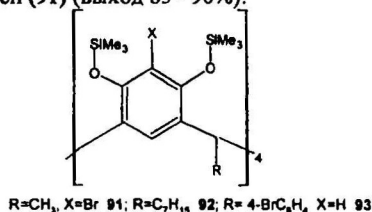
### 2.2.1.1. Синтез каликс[4]резорцинов с защищенными гидроксильными группами.

Принимая во внимание предорганизацию макроциклической матрицы, исследованы два основных направления защиты гидроксильных групп резорцинольных колец: 1) функционализация с образованием конформационно лабильных производных, содержащих восемь защитных групп по верхнему «ободу» молекулы, и 2) циклофосфорилирование с использованием гидроксильных групп соседних ароматических ядер, приводящее к жестким полостным системам – кавитандам.

При взаимодействии каликсрезорцинов (80, 87) с хлорметилowym эфиром и йодистым метилом алкилированию подвергались восемь гидроксильных групп с образованием новых симметричных каликс[4]резорцинов (88, 89, 90) (выход 35%, 45% и 40%, соответственно):



Силилированием каликсрезорциновой матрицы гексаметилдисилазаном в толуоле получены новые каликс[4]резорцины (92, 93) и описанный ранее силилированный каликсарен (91) (выход 85 - 90%):



Каликс[4]резорцин (87) подвергался силилированию как в конформации конус, так и в конформации кресло. Соответственно триметилсилиловый эфир (93) был получен, как в конформации конус, так и в конформации кресло. Структура соединений (91-93) доказана методом РСА. Геометрия молекулы (93) в кристалле приведена на рисунке 2. Для упрощения на рисунке не показаны группы SiMe<sub>3</sub>.

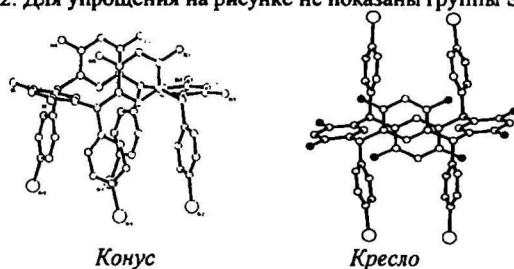
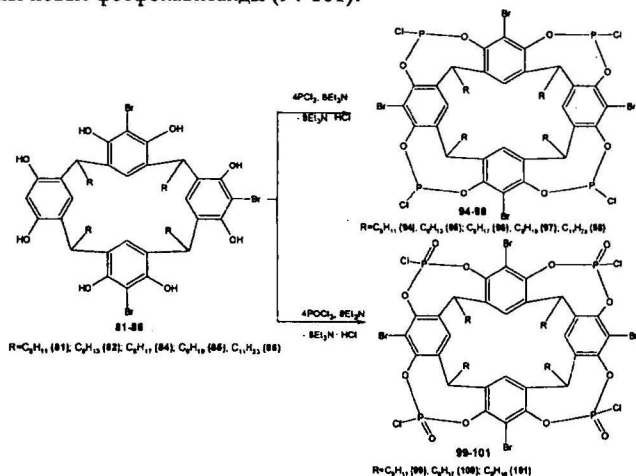


Рисунок 2. Геометрия молекулы (93) в конформациях конус и кресло в кристалле. Группы SiMe<sub>3</sub> не показаны.



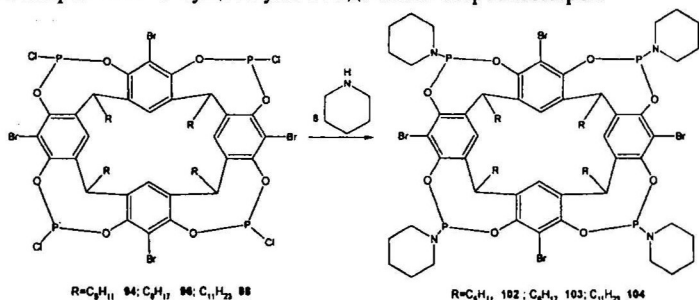
Конформация *конус* представляет собой собственно *развернутый конус* (1,3 дипланарная конформация): два противоположных резорцинольных кольца копланарны и находятся в одной плоскости, два других перпендикулярны этой плоскости. Четыре *п*-бромфенильных радикала направлены вниз. В конформации *кресло* два *п*-бромфенильных радикала направлены вниз, два других вверх.

Циклизацией гидроксильных групп каликсрезорцинов (**81, 82, 84-86**)  $\text{PCl}_3$  и  $\text{POCl}_3$  получены новые фосфокавитанды (**94-101**):



С треххлористым фосфором в присутствии триэтиламина реакция приводит к образованию кавитандов (**94-98**). В спектрах ЯМР $^{31}\text{P}$  соединений (**94-98**) имеется набор сигналов в области 128-131 м.д., что свидетельствует об образовании смеси стереоизомеров. Фосфорилирование бромкаликсрезорцинов  $\text{POCl}_3$  в присутствии триэтиламина приводит к получению кавитандов (**99-101**), включающих четыре диоксафосфолановых фрагмента (выход от 52% до 57%). По данным спектров ЯМР $^{31}\text{P}$  реакции в этом случае протекают стереоспецифично и приводят к образованию единственного изомера в каждом случае ( $\delta^{31}\text{P} = -20.22; -19.38; -21.68$  м.д.).

Связь P-Cl является реакционноспособной, поэтому в циклических хлорфосфитах (**94, 96, 98**) проведено замещение атома хлора пиперидином и получены новые амидофосфитокавитанды (**102-104**) (выход от 54% до 62%), которые по данным спектров ЯМР $^{31}\text{P}$  существуют в виде смеси стереоизомеров:

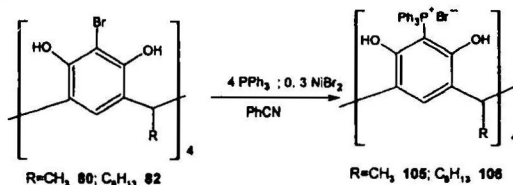


Таким образом, на основании проведенных исследований оптимальным методом защиты гидроксильных групп резорцинольных колец каликстрезорцинов является получение триметилсилиловых эфиров каликстрезорцинов. Метод силильной защиты характеризуется простотой синтеза, легкостью выделения продуктов реакции, высоким выходом, а силильную группу можно ввести и удалить в мягких условиях.

### 2.2.1.2. Фосфорилирование верхнего «обода» каликс[4]резорциновой матрицы.

С целью изучения влияния предорганизации каликстрезорциновой матрицы на регионаправленность фосфорилирования в качестве базовых соединений были выбраны каликстрезорцины (80, 82, 88, 89, 90, 99, 104) с различными заместителями в метилиденовых межъядерных мостиках.

Реакцией каликстрезорцинов (80, 82) с трифенилфосфином получены первые представители фосфорилированных каликстрезорцинов со связью  $P-C(sp^2)$  - фосфониевые соли (105, 106) ( $\delta^{31}P$  26 и 27 м.д., соответственно):



Однако попытки ввести в реакцию с эфирами и амидами кислот P(III) каликстрезорцины с защищенными гидроксильными группами не увенчались успехом. В ЯМР<sup>31</sup>P спектрах реакционных смесей основным резонансным сигналом был сигнал окисленной формы производных кислот P(III). Не прореагировавшие каликс[4]резорцины (88, 89, 90, 99, 104) выделены из реакционной массы.

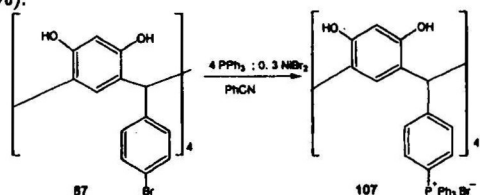
Вероятно, одна из причин неудавшейся попытки ввести фосфорный фрагмент по верхнему «ободу» каликс[4]резорцинов (88, 89, 90, 99, 104) - стерическое влияние групп (отличных от гидроксильной) в *o*-положении по отношению к атому брома (влияние стерического фактора отмечено в реакциях фосфорилирования *o*-замещенных бромбензолов). Другим фактором, оказывающим влияние на каталитическую реакцию фосфорилирования бромированных по верхнему «ободу» каликс[4]резорцинов, является амфифильность каликстрезорцинов. В отличие от краун-эфиров, каликстрезорцины имеют гидрофильную часть (гидроксильные группы резорцинольных колец) по верхнему «ободу» молекулы (голова) и гидрофобную часть (углеводородные радикалы) по нижнему «ободу» молекулы (хвост). В зависимости от строения каликстрезорцинов и растворителя возможно образование супрамолекулярных агрегатов различного типа: «хвост к хвосту» и «голова к голове», в котором реакционный центр закрыт. Выбор полярного растворителя - бензонитрила приводит к тому, что в реакции фосфорилирования каликстрезорцинов (80, 82) с незащищенными гидроксильными группами образуется агрегат «хвост к хвосту» с недоступным для атаки трифенилфосфином реакционным центром. Ликвидация гидрофильной части в каликс[4]резорцинах (88, 89, 90, 99, 104) путем защиты гидроксильных групп, возможно, приводит к реализации агрегата «голова к голове». Он не может быть раскрыт в условиях реакции, следовательно, реакционный центр становится недоступен для атаки производными кислот P(III).

Таким образом, фосфорилированием бромированной каликсрезорциновой матрицы впервые получены каликс[4]резорцины со связью P-C(sp<sup>2</sup>), в которых по верхнему «ободу» находятся заряженные фосфорные фрагменты, а по нижнему – липофильные углеводородные радикалы. Фиксация на верхнем «ободе» молекулы бромированных каликсрезорцинов групп, отличных от гидроксильных, не позволяет ввести фосфорный фрагмент в *o*-положение резорцинольных колец.

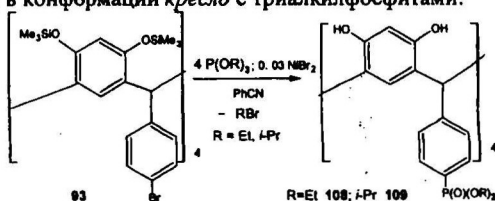
### 2.2.1.3. Фосфорилирование нижнего «обода» молекулы каликс[4]резорциновой матрицы.

В качестве каликс[4]резорциновой матрицы для фосфорилирования трифенилфосфином использован каликс[4]резорцин (87) в конформации *конус* и *кресло*, при фосфорилировании триалкилфосфитами и амидами кислот P(III) - каликс[4]резорцин (93) в конформации *конус* и *кресло*.

Взаимодействие каликсрезорцинов (87, 93) в конформации *конус* с производными P(III) приводит к образованию смеси продуктов частичного фосфорилирования, которую не удалось разделить. Вероятно, причина заключается в следующем: четыре  $\pi$  – бромфенильных кольца молекулы каликсрезорцинов (87, 93) в конформации *конус* образуют делокализованную систему за счет  $\pi$  –  $\pi$  взаимодействия четырех ароматических колец. Возможно, неспаренные электроны анион-радикалов, образующихся на стадии 4 механизма реакции, делокализуются на  $\pi$ -орбиталях четырех ароматических колец. Это приводит к значительному увеличению устойчивости анион-радикалов, и механизм S<sub>RN</sub>1 не реализуется. В изомере *кресло* подобной делокализации не наблюдается – два  $\pi$ -бромфенильных кольца располагаются над плоскостью, проходящей через углероды метиновых групп, два других – под плоскостью. Поэтому фосфорилирование протекает гладко по всем четырем ароматическим кольцам. При взаимодействии каликсрезорцина (87) в конформации *кресло* с трифенилфосфином образуется фосфониевая соль (107) ( $\delta^{31}\text{P}$  22.21 м.д.) (выход 70%):

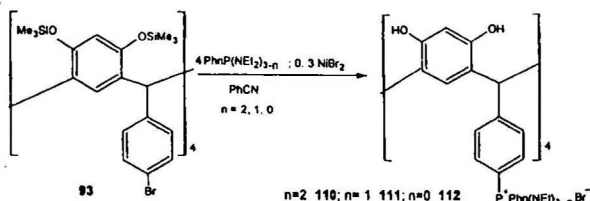


Новые фосфориларильные производные каликс[4]резорцинов (108,  $\delta^{31}\text{P}$ , 18.66 м.д.; 109  $\delta^{31}\text{P}$ , 16.04 м.д.) (выход 61% и 79%, соответственно) получены реакцией каликсрезорцина (93) в конформации *кресло* с триалкилфосфитами:



Взаимодействие соединения (93) в конформации *кресло* с амидами кислот P(III) приводит к аминофосфоноиларильным производным каликс[4]резорцинов (110  $\delta^{31}\text{P}$ ,

45.41 м.д.; 111  $\delta^{31}\text{P}$ , 52.32 м.д.; 112  $\delta^{31}\text{P}$ , 50.12 м.д.) (выход 69%, 43% и 45%, соответственно):



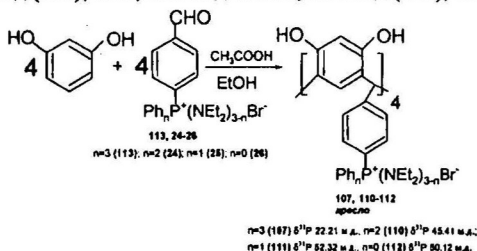
Гидролитически неустойчивые триметилсилильные группы легко отщепляются на стадии разработки реакционных смесей в процессе отмыывания  $\text{NiBr}_2$  водой.

Таким образом, фосфорилированием бромированной ароматической системы, имплантированной по нижнему «ободу» каликсрезорцинового остова, впервые получены каликс[4]резорцины со связью  $\text{P-C(sp}^2\text{)}$ , в которых по верхнему «ободу» находятся гидроксильные группы, а по нижнему – фосфорные фрагменты. Основное влияние на ход реакции оказывает конформация исходного макроцикла.

### 2.2.2. Конденсация резорцина с *n*-фосфорилированными бензальдегидами.

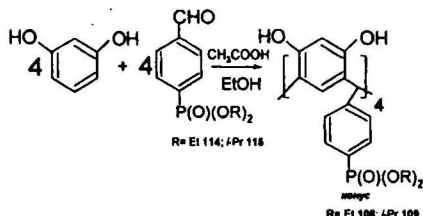
В соответствии с предложенной ранее стратегией (раздел 2.2.) рассмотрим второй подход к *P*-функционализации каликс[4]резорцинов по нижнему «ободу» молекулы: конденсация резорцина с *n*-фосфорилированными бензальдегидами (24-26), трифенил-4-формилфенилфосфоний бромидом (113), *O,O*-диалкил-4-формилфенилфосфонатами (114, 115). Специфика строения *n*-фосфорилированных бензальдегидов не позволяет использовать стандартную методику конденсации (водноспиртовая среда, катализатор – соляная кислота), т.к. в этих условиях *n*-фосфорилированные бензальдегиды могут вступать в побочные реакции, затрудняя процесс конденсации. При подборе оптимальных условий варьированием среды и кислотных катализаторов найдено, что лучшие результаты достигаются в этиловом спирте в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты.

Из литературы известно, что конденсация резорцина с замещенными бензальдегидами приводит к образованию смеси изомеров *gccc* и *gcct*. В реакциях конденсации резорцина с трифенил-4-формилфенилфосфоний бромидом (113) и аминофосфониевыми солями (24-26) выделены макроциклы (107, 110-112) в конформации *кресло* и конфигурации *gcct*. Об этом свидетельствует удвоение сигналов конформационно зависимых *o*- и *m*-ароматических протонов резорцинольного кольца в ЯМР<sup>1</sup>H спектрах, которые проявляются в виде синглетов в области: 5.45, 6.23 м.д. и 6.33, 6.56 (107), 5.51, 6.03 м.д. и 6.12, 6.32 м.д. (110), 5.82, 6.22 м.д. и 6.25, 6.55 м.д. (111), 5.21, 6.21 м.д. и 6.31, 6.58 м.д. (112), соответственно.



Спектральные и аналитические данные макроциклов (107, 110-112), полученных конденсацией резорцина с фосфорсодержащими бензальдегидами, полностью совпадают с данными соединений (107, 110-112), синтезированных фосфорилированием готовой каликсрезорциновой матрицы (раздел 2.2.1.3.).

Конденсация резорцина с О,О-диалкил-4-формилфенилфосфонатами (114, 115) приводит к образованию продуктов ( $108 \delta^{31}\text{P}$ , 20.92 м.д.;  $109 \delta^{31}\text{P}$ , 18.05 м.д.). На основании данных ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ -спектроскопии им приписана структура в конформации конус. В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре соединений (108, 109) наблюдается только один набор сигналов конформационно зависимых *о*- и *м*-протонов резорцинольного кольца в области 6.17 м.д. и 6.84 м.д. (108) и 6.12 м.д. и 6.20 м.д. (109), соответственно.



Обнаружено, что химический сдвиг ядер фосфора в ЯМР  $^{31}\text{P}$ -спектрах соединений (108, 109) в конформациях кресло и конус различается на 2 м.д. Данный факт позволяет использовать химический сдвиг ядер фосфора в качестве индикатора для установления конформации фосфорсодержащих каликсрезорцинов данного типа.

Таким образом, впервые конденсацией резорцина с *пара*-фосфорилированными бензальдегидами получены новые фосфорсодержащие каликсрезорцины со связью P-C(sp<sup>2</sup>) по нижнему «ободу» каликсареновой матрицы. Основное влияние на направление конденсации оказывает природа фосфорсодержащего фрагмента в *п*-фосфорилированных бензальдегидах.

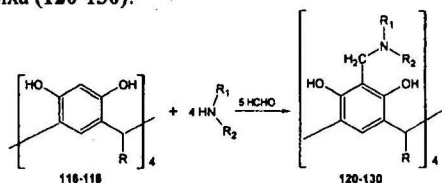
### 3. Свойства фосфорилированных по нижнему «ободу» каликс[4]резорцинов в реакции Манниха.

С целью разработки методов дальнейшей функционализации фосфорилированных по нижнему «ободу» молекулы каликсрезорцинов в *о*-положение резорцинольного кольца исследовано их поведение в реакции Манниха. Это один из наиболее простых и удобных методов функционализации каликсрезорциновой матрицы в *о*-положение резорцинольного кольца. Введение аминогруппы в P-функционализированную по нижнему «ободу» молекулы каликсрезорциновую матрицу создает дополнительный центр координации, увеличивает растворимость макроциклических систем, что может оказать существенное влияние на биологическую активность.

Нами первоначально исследовано взаимодействие фосфорсодержащих производных каликсрезорцинов (107-112) с вторичными аминами в условиях реакции Манниха. Однако возникли сложности с идентификацией продуктов аминоталкирования. Поэтому в своих дальнейших исследованиях в качестве модельных соединений, на которых осуществляли оптимизацию условий реакции Манниха, нами были выбраны каликсрезорцины, несущие различные арильные радикалы по нижнему «ободу» молекулы.

### 3.1. Аминометилирование вторичными аминами каликсрезорцинов, несущих арильный радикал по нижнему «ободу» молекулы.

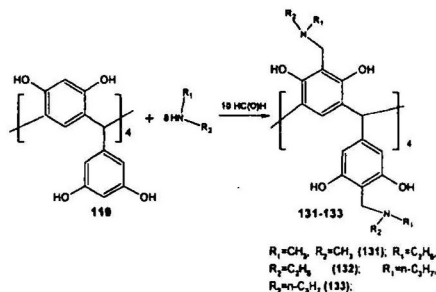
Аминометилирование каликс[4]резорцинов по реакции Манниха успешно реализовано на каликсрезорцинах, несущих различные алкильные радикалы по нижнему «ободу» молекулы, с использованием вторичных аминов, и реже, первичных аминов. Данные по аминометилированию каликсрезорцинов, несущих арильный радикал по нижнему «ободу» молекулы, до наших работ в литературе отсутствовали. Каликсрезорцины (116, 117, 118, 119) в конформации конус с фенильным, *n*-толильным, *n*-аминофенильным и 3,5-дигидроксифенильным радикалами по нижнему «ободу», соответственно, вводили в реакцию Манниха с метиламином, диэтиламином, дипропиламином, метилбензиламином, дифениламином. Взаимодействие осуществляли в разбавленных растворах при стехиометрических (резорцинарен : амин = 1:4 или 1:8) соотношениях реагирующих веществ. В результате аминоалкилирования каликсрезорцинов (116 - 118) получены новые основания Манниха (120-130):



R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> (120); R=p-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> (121);  
 R=p-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> (122); R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (123);  
 R=p-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (124); R=p-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (125);  
 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub>=n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (126); R=p-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>=n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub>=n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (127);  
 R=p-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>=n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub>=n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (128); R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (129);  
 R=p-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (130).

Установлено, что природа радикала в исходном амине влияет на выход целевого соединения. В частности, продуктов взаимодействия каликсрезорцинов (116, 117) с дифениламином получить не удалось.

При аминоалкилировании каликсрезорцина (119) получены каликсрезорцины (131-133) несущие диалкиламиногруппу, как по верхнему, так и по нижнему «ободу» молекулы:



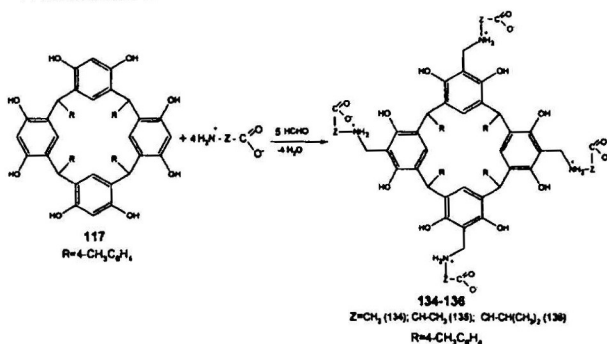
R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> (131); R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,  
 R<sub>2</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (132); R<sub>1</sub>=n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,  
 R<sub>2</sub>=n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (133).

Таким образом, впервые осуществлено диалкиламиноалкилирование по Манниху каликсрезорцинов, несущих арильный радикал по нижнему «ободу» молекулы.

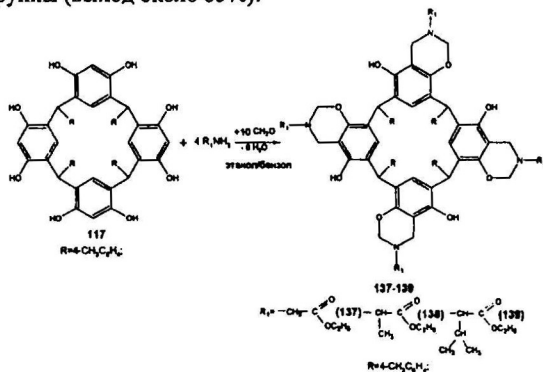
### 3.2. Аминотетилирование каликстрезорцинов, несущих арильный радикал по нижнему «ободу», первичными аминами.

С целью создания макроциклов, функционализированных биологически активными фрагментами, исследована реакция Манниха каликстрезорцина (117) с аминокислотами и их производными. Аминотетилирование каликсаренов аминокислотами как частный случай реакции Манниха недостаточно освещено в литературе, хотя состав предполагаемых продуктов указывает на их потенциальную биологическую активность. В качестве аминоалкилирующих реагентов использованы аминокислоты (глицин, D,L-аланин и D,L-валин), этиловые эфиры и хлоридаты этиловых эфиров указанных аминокислот. Растворитель, температура и длительность реакции аминоалкилирования, порядок смешения реагентов варьировали в зависимости от природы производных аминокислот.

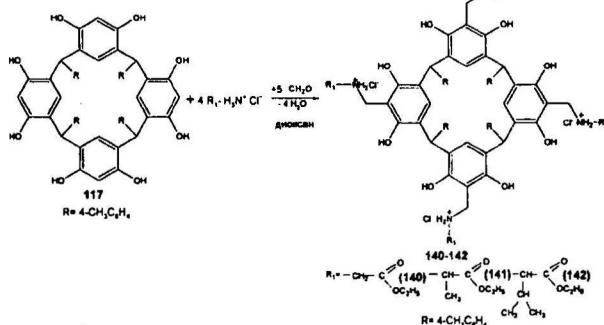
Взаимодействие каликстрезорцина (117) с аминокислотами приводит к образованию аминоалкилированных каликс[4]резорцинов (134-136) (выход около 65%). Продукты реакции (134-136) сохраняют цвиттер-ионную структуру, характерную для аминокислот:



Взаимодействие каликстрезорцина (117) с этиловыми эфирами аминокислот приводит к формированию на верхнем «ободу» молекулы четырех оксаинильных фрагментов (соединения (137-139)) за счет участия в конденсации обоих протонов первичной аминогруппы (выход около 65%):



Взаимодействием каликсрезорцина (117) и гидрохлоридов этиловых эфиров аминокислот синтезированы аминоалкилированные каликс[4]резорцины (140-142), включающие кватернизированный атом азота (выход около 70%):



Использование программного пакета PASS позволило рассчитать потенциальную биологическую активность соединений (134-142). Расчеты показали, что каликс[4]резорцины, функционализированные аминокислотными фрагментами, могут проявлять биологическую активность в следующих областях: антигерпесная, антисеборейная, ингибирование трансаминазы и фосфатазы, успокоительное средство и др.

Соединение (134), функционализированное фрагментом глицина (глицин применяется в практической медицине для лечения различных поражений нервной системы), изучено на фармакологическую активность в Казанском государственном медицинском университете на кафедре фармакологии фармацевтического факультета. Исследовали влияние соединения (134) на центральную нервную систему: способность улучшать процессы обучения (ноотропная активность); двигательную и исследовательскую реакцию (ориентировочная активность); анксиолитическую активность (психотропное действие). Эксперименты показали, что каликсрезорцин (134), функционализированный фрагментом глицина, во всех случаях проявляет более выраженное фармакологическое действие по сравнению с исходным глицином.

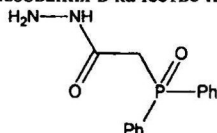
Таким образом, впервые осуществлено систематическое исследование реакции аминоалкилирования каликсрезорцинов аминокислотами и их производными. Показано, что природа аминокислотного реагента влияет на направление реакции аминоалкилирования. Получены новые каликсрезорцины, у которых чаша макроцикла окружена поясом хиральных биологически активных фрагментов.

### 3.3. Взаимодействие каликсрезорцинов, несущих арильный радикал по нижнему «ободу», с гидразидами фосфорилуксусной кислоты.

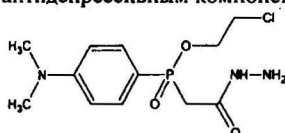
В литературе известно несколько примеров использования гидразидов в реакции Манниха. В то же время каликсрезорцины как объекты аминоалкилирования гидразидами не известны. Данная реакция полезна не только в препаративном отношении, но имеет и прикладное значение. Изученные в наших исследованиях гидразиды относятся к классу гидразидов фосфорилуксусных кислот: [2-(дифенилфосфорил)]ацетогидразид (143) (фосеназид) и 2-[4-(дифениламино)фенил]-[(2-хлорэтокси)фосфорил] ацетогидразид (144) (КАПАХ). Они широко изучены на



биологическую активность: проявляют комплекс эффектов на центральную нервную систему. Фосеназид (143) рекомендован для широкого клинического применения в качестве транквилизатора и антиалкогольного средства, и как дополнительно показано в клинике, обладает ноотропным и антидепрессивным действием. КАПАХ (144) на стадии экспериментального изучения проявил свойства нейротектора и способность улучшать память, что свидетельствует о перспективности его использования в качестве ноотропа с антидепрессивным компонентом.



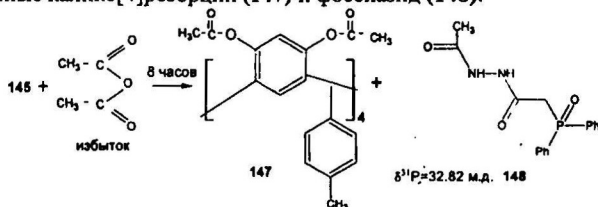
Фосеназид 143  
 $\delta^{31}\text{P}=30.49$  м.д.



КАПАХ 144  
 $\delta^{31}\text{P}=40.97$  м.д.

В результате взаимодействия каликс[4]резорцина (117) с гидразидами (143, 144) в присутствии формальдегида выделены продукты (145, 146). В спектрах ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  соединений (145, 146) присутствуют сигналы, относящиеся как к структуре каликс[4]резорцина (117), так и к структуре гидразидов (143, 144); в ЯМР  $^{31}\text{P}$  спектрах соединений (145, 146) наблюдаются резонансные сигналы фосфора в области 26 м.д. и 37.45 м.д., соответственно; по данным элементного анализа на одну молекулу каликс[4]резорцина приходится две молекулы фосеназида – соединение (145) и одна молекула КАПАХа – соединение (146). В совокупности данные элементного анализа и ЯМР и ИК-спектроскопии не позволяют однозначно установить наличие или отсутствие ковалентного связывания между каликс[4]резорцином и гидразидами.

С целью установления строения соединений (145, 146) проведено ацилирование продукта (145) уксусным ангидридом. Замена атомов водорода гидроксильных групп на ацильный фрагмент способствует разрушению водородных связей, стабилизирующих конформацию конус, и переходу в конформацию раскрытый конус. При реализации ковалентного связывания в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$  ацилированных соединений должны наблюдаться сигналы, характерные как для гидразида (143), так и для каликсрезорцина (117). Если ковалентное связывание не реализуется, то комплекс построен по типу «гость-хозяин». При раскрытии конформации конус молекула «гостя» выйдет из молекулярной полости «хозяина» и можно выделить ацилированный каликс[4]резорцин и фосеназид. В результате ацилирования соединения (145) получены и идентифицированы в индивидуальном виде ацилированные каликс[4]резорцин (147) и фосеназид (148):



Таким образом, полученные экспериментальные данные позволяют предположить, что взаимодействие каликс[4]резорцина (117) и гидразидов (143, 144) протекает с образованием устойчивых комплексов по типу «гость-хозяин».

Это побудило исследовать взаимодействие каликс[4]резорцина (117) с гидразидами (143, 144) без участия формальдегида. В результате реакции каликс[4]резорцина (117) с гидразидами (143, 144) выделены молекулярные комплексы (149, 150). Данные элементного анализа свидетельствуют, что, независимо от соотношения реагентов, образуются молекулярные комплексы фосеназид – каликсрезорцин (149) состава 2:1 и КАПАХ – каликсрезорцин (150) состава 1:1 (рисунок 3).

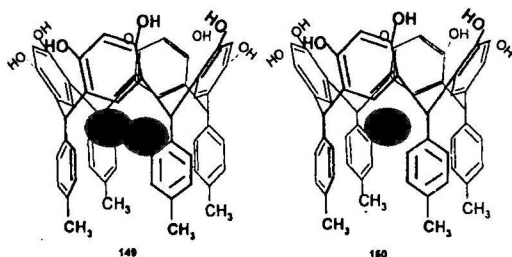


Рисунок 3. Схема образования молекулярных комплексов фосеназид – каликсрезорцин (150) состава 2:1 и КАПАХ – каликсрезорцин (151) состава 1:1.

Для подтверждения факта комплексообразования проведено сравнительное исследование полученных и исходных соединений методом порошковой дифрактографии.

Соединения (149, 150) испытаны на фармакологическую активность в Казанском государственном медицинском университете на кафедре фармакологии фармацевтического факультета. Результаты испытаний показали, что нерастворимые в воде соединения (149, 150) являются нетоксичными, а их влияние на центральную нервную систему (способность улучшать процессы обучения (ноотропная активность); двигательную и исследовательскую реакцию (ориентировочная активность); анксиолитическую активность (психотропное действие)) более выраженное по сравнению с исходными субстанциями (фосеназидом и КАПАХом).

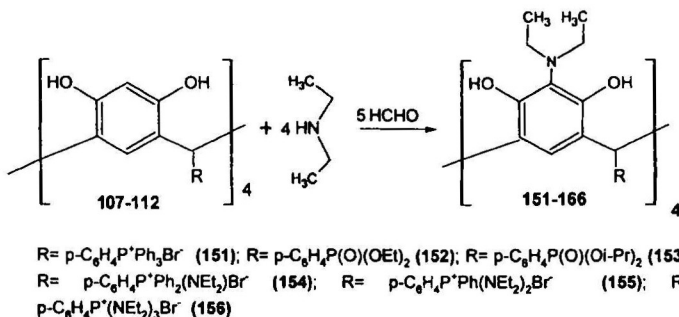
Таким образом, впервые изучено взаимодействие гидразидов фосфорилуксусных кислот, используемых в качестве лекарственных средств, с каликс[4]резорцином, несущим *n*-толильный радикал по нижнему «ободу» молекулы. Показано, что взаимодействие осуществляется по типу «гость-хозяин». Фармакологические исследования синтезированных молекулярных комплексов показали, что они обладают более выраженной ноотропной и психотропной активностью по сравнению с исходной субстанцией.

#### 3.4. Аминотетилирование вторичными аминами каликсрезорцинов, несущих фосфорсодержащий арильный радикал по нижнему «ободу».

В разделах 3.1. и 3.2. обсуждены методы получения аминалкилированных каликсрезорцинов, несущих арильный радикал по нижнему «ободу» реакцией Манниха. Эти методы использованы для функционализации фосфорсодержащих производных каликсрезорцинов (107-112).

Исследовано взаимодействие каликсрезорцинов (107, 110-112) в конформации *кресло* и (108, 109) в конформации *конус* с диэтиламино в условиях реакции

Манниха, приводящее к синтезу новых аминоталкилированных каликсрезорцинов (151-166):



Таким образом, в результате проведенных исследований впервые разработан препаративный метод синтеза нового класса фосфор-, азотсодержащих каликс[4]резорцинов. Доступность синтеза и широкие возможности функционализации полученных соединений делают их перспективными для дальнейшего конструирования пространственно организованных систем и, в частности, для создания новых полидентантных лигандов с различным характером донорных центров.

#### 4. Комплексообразующие свойства каликсрезорцинов, несущих фосфорилфенильные радикалы по нижнему «ободу» молекулы.

Каликсрезорцины (108, 152), несущие диэтоксифосфорилфенильные радикалы по нижнему «ободу» молекулы, в конформации конус изучены в реакциях комплексообразования с соединениями Rh(II) и Rh(III). Каликсрезорцин (108) является однородным тетрадентантным лигандом, в котором в качестве координационных центров может выступать различное количество фосфорильных групп. Каликс[4]резорцин (152) является полидентантным лигандом с различным характером координационных центров (четыре фосфорильные группы по нижнему «ободу» и четыре аминоталкильные группы по верхнему «ободу»).

##### 4.1. Исследование реакции комплексообразования каликсрезорцинов (108, 152) с тетраацетатом родия (II).

При взаимодействии  $\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  с каликсрезорцином (108) и его аминоталкилированным производным (152) в этаноле в мольном соотношении 1:1, 2:1 и 4:1, независимо от соотношения реагентов, выделены устойчивые на воздухе комплексные соединения (157, 158).

В ЯМР<sup>31</sup>P спектре комплекса (157) наблюдается один резонансный сигнал фосфора в области 18.90 м.д., смещенный в слабое поле по сравнению с резонансным сигналом исходного лиганда (108). Это указывает на участие в комплексообразовании всех четырех фосфорильных групп с образованием связи одного типа. Кондуктометрические измерения электропроводности метанольного раствора комплекса (157) дают низкое значение 17 мкС, что указывает на неионный характер комплекса. Методом ЭПР не фиксируются парамагнитные продукты, что свидетельствует о диамагнитном характере соединения (157). Изучение электронных спектров поглощения исходных соединений и продукта (157) подтверждает процесс

комплексообразования, причем характерной особенностью электронного спектра поглощения комплекса (157) является присутствие полос в области 400-600 нм, наблюдаемых для биядерных комплексов Rh(II) с  $\lambda_{\text{max}} \sim 420, 550$  нм. Определение способа координации донорных групп и влияния ацетатного скелета на процесс координации проведено на основании анализа ИК спектров поглощения в дальней и ближней областях. Данные УФ и ИК-спектроскопии свидетельствуют о сохранении связи Rh-Rh в комплексе (157). На основании данных физико-химических исследований и элементного анализа можно сделать вывод, что при комплексообразовании каликсрезорцина (108) с дикарбоксилатом родия (II) структурной единицей является соединение (157) состава  $[\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4] \cdot (108)$ . Хотя каликсрезорцин (108) является тетраденантным лигандом, и можно было ожидать полного или частичного замещения карбоксилатных мостиков в аксиальной или экваториальной плоскости, этого не наблюдается. Происходит замещение лигандом аква-групп в аксиальной плоскости по отношению к связи Rh-Rh с ее сохранением.

В ЯМР<sup>31</sup>P спектре комплекса (158) наблюдается один резонансный сигнал фосфора в области 18.56 м.д., смещенный в слабое поле по сравнению с резонансным сигналом исходного лиганда (152). Это свидетельствует об участии в комплексообразовании четырех фосфорильных групп с образованием связи одного типа. В УФ и видимой области комплекса (158) наблюдается появление новых интенсивных полос при  $\lambda_{\text{max}} \sim 440, 500$  нм, связанных с переходами  $\pi^*(\text{Rh})-\sigma^*(\text{Rh})$  и  $\pi^*(\text{Rh})-\delta^*(\text{Rh})$ . Полосы, характеризующие азотсодержащие фрагменты, практически не меняют своего положения и интенсивности, то есть аминогруппы не участвуют в процессе комплексообразования. В ИК спектрах частота колебания  $\nu(\text{P}=\text{O})$  в комплексе (158) понижается на  $16 \text{ см}^{-1}$  по сравнению с соответствующей полосой поглощения свободного лиганда. Частоты скелетных колебаний связей (C-N) практически не претерпевают изменений, что также свидетельствует о неучастии аминогрупп в процессе координации. В длинноволновой области ИК спектра наблюдаются полосы поглощения  $\nu_{\text{as}}(\text{Rh}-\text{O}) \sim 348 \text{ см}^{-1}$  и  $\nu_{\text{s}}(\text{Rh}-\text{O}) \sim 358, 382 \text{ см}^{-1}$ . Кроме того, в ИК спектре комплекса (158) имеется смещение полос поглощения валентных колебаний групп OH. Эти данные свидетельствуют об образовании системы межмолекулярных и внутримолекулярных водородных связей.

Таким образом, данные физико-химических исследований и элементного анализа позволяют предположить, что при комплексообразовании каликсрезорцина (152) с тетракарбоксилатом родия (II) структурной единицей является соединение (158) состава  $[\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4] \cdot (152) \cdot 4\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ .

#### 4.2. Исследование реакции комплексообразования каликсрезорцинов (108, 152) с трихлоридом родия (III).

С целью изучения комплексообразующей способности P-, N-содержащих каликсрезорцинов (108, 152) проведены реакции с  $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Исходный  $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  содержит два типа лигандов - галогенид-ионы и молекулы воды, электронный спектр в видимой области содержит две полосы поглощения  $\sim 526, 416$  нм и соответствует структуре *транс*-изомера. В электронном спектре комплексов (159, 160) для данных полос поглощения наблюдается расщепление, что свидетельствует о понижении симметрии, и, следовательно, замещении части лигандов в исходном комплексе родия. Изучение комплексов (159, 160) методом ИК-спектроскопии показало, что в спектре комплекса (159) частота  $\nu(\text{P}=\text{O})$  возрастает на

8 см<sup>-1</sup> и приобретает значение 1217 см<sup>-1</sup>. Частота  $\nu(\text{P}=\text{O})$  в спектре комплекса (160) понижается, но незначительно - на 15 см<sup>-1</sup> и принимает значение 1216 см<sup>-1</sup>, частоты скелетных колебаний связей (C-N) в спектре комплекса (160) практически не претерпевают изменений, что свидетельствует о неучастии аминогруппы в процессе координации. Одновременно с изменением частот колебаний характеристических полос наблюдается значительное перераспределение интенсивностей вышеуказанных полос поглощения. Вероятно, повышение частоты валентных колебаний фосфорильной группы в комплексе (159) и незначительное понижение этой частоты в комплексе (160) связано с преимущественно ион-дипольным характером взаимодействия  $\text{P}=\text{O}-\text{Rh}$ . Возможно, ион-дипольный характер взаимодействия связи  $\text{P}=\text{O}-\text{Rh}$  объясняет необычно низкий (на 0,3 м.д.) слабополюсный химический сдвиг резонансных сигналов ядер фосфора в ЯМР<sup>31</sup>P спектрах комплексов (159, 160). В длинноволновой области 200÷600 см<sup>-1</sup> ИК спектров комплексов (159, 160) наблюдаются полосы поглощения, характерные соответственно для терминальных связей  $\nu(\text{Rh}-\text{Cl}_{\text{term}})$  332, 275 см<sup>-1</sup> и хлор-мостиковых связей  $\nu(\text{Rh}-\mu-\text{Cl})$  364, 293 см<sup>-1</sup>. Кроме того, в ИК спектрах выделенных соединений присутствуют полосы координационно-связанной воды.

Из литературы известно, что характер поглощения в области 570÷450 см<sup>-1</sup> зависит от конформации групп (PhPO) и их взаимной ориентации, поэтому сходство спектров соединений (159, 160) в этом частотном диапазоне свидетельствует об их близком конформационном строении. На основании данных ЯМР<sup>31</sup>P, ИК, УФ-спектроскопии и элементного анализа можно предположить, что комплексы (159, 160) представляют собой супрамолекулярную структуру, в которой фрагмент полимерной цепочки трихлорида родия внедряется в полость, образованную четырьмя фосфоноарильными радикалами. Атомы кислорода четырех фосфорильных групп координируются с двумя атомами родия димерной цепочки, вытесняя один атом хлора и одну молекулу воды. Данные физико-химических исследований и элементного анализа позволяют предположить, что при комплексообразовании каликсрезорцина (108) с трихлоридом родия (III) структурной единицей является соединение (159) состава  $[\text{Rh}_2\text{Cl}_4 \cdot (108) \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ , при комплексообразовании каликсрезорцина (152) с трихлоридом родия (III) структурной единицей является соединение (160) состава  $[\text{Rh}_2\text{Cl}_4 \cdot (152) \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ .

Таким образом, координация лиганда (152), имеющего разнородные донорные центры (диэтиламино- и диэтоксифосфорильную группу) с дикарбоксилатом родия и трихлоридом родия происходит по кислороду фосфорильной группы. Это, вероятно, связано с различием в стабилизирующих свойствах донорных центров. Немаловажное значение на процесс комплексообразования оказывает и состояние лиганда в растворе. По-видимому, соединение (152) в растворе представляет собой мицеллярную систему, внешняя сфера которой образована фосфорильными группами, а внутренняя - аминогруппами. Подобная упаковка делает атом азота аминогруппы недоступным для координации с металлом.

### Основные результаты и выводы

1. Разработан подход к синтезу новых органических соединений со связью  $\text{P}-\text{C}(\text{sp}^2)$  в ряду ароматических и макроциклических (каликс[4]резорцинов) систем, основанный на использовании реакции каталитического взаимодействия производных кислот Р(III) с галогенированными в ядро ароматическими системами.

2. Впервые проведен детальный анализ влияния природы ароматического фрагмента на каталитическую реакцию арил(тиенил, винил)галогенидов с амидами кислот (РIII) и выявлены следующие закономерности:

- установлено, что электроноакцепторные заместители в ароматическом ядре снижают выход продукта реакции;

- на примере взаимодействия амидов кислот Р(III) с *о*-, *п*-галогенанизолами показана возможность образования двух типов аминоксфониевых солей различающихся по количеству диэтиламинных групп при атоме фосфора и отсутствию в одной из солей анизольного фрагмента;

- обнаружено, что замена в аминоксфониевых солях арильного фрагмента на более электроотрицательный тиенильный радикал приводит к деалкилированию полученных солей и образованию соединений со связью  $P=N$ ;

- найдено, что стириламиноксфониевые соли разрушаются с образованием олигомерных структур.

3. Впервые проведено систематическое исследование катализируемых солями и комплексными соединениями никеля реакций хиральных производных кислот Р(III) с арилгалогенидами. Обнаружено наличие каталитических свойств комплексов никеля типа  $NiX_2L_2$  (где  $L$ -оптически активные эфиры аминокислот) в реакциях хиральных производных кислот Р(III) с арилгалогенидами. Найдено, что природа катализатора влияет на направление реакции арилирования хиральных производных кислот Р(III). Замена  $NiBr_2$  на комплексный катализатор  $NiX_2L_2$  приводит к процессу диспропорционирования хиральных производных кислот Р(III).

4. Впервые осуществлен синтез новых фосфорилированных по верхнему и нижнему «ободу» молекулы каликс[4]резорцинов со связью  $P-C(sp^2)$  каталитической реакцией производных кислот Р(III) с бромкаликс[4]резорцинами. Найдено, что замена атомов водорода в гидроксильных группах резорцинольного кольца на метильный, метоксиметильный, силильный фрагменты препятствует введению фосфорсодержащего фрагмента в *о*-положение резорцинольного кольца. Показано, что на фосфорилирование бромкаликс[4]резорцинов по нижнему «ободу» молекулы влияет конформация исходного каликс[4]резорцина: фосфорилированию подвергается только изомер в конформации *кресло*.

5. Разработан метод синтеза фосфорилированных по нижнему «ободу» молекулы каликс[4]резорцинов со связью  $P-C(sp^2)$  реакцией кислотно-катализируемой конденсации резорцина и новых фосфорсодержащих бензальдегидов. Показано, что основное влияние на образование стереоизомеров (*конус* и *кресло*) оказывает природа фосфорсодержащего фрагмента в фосфорилированных бензальдегидах.

6. Впервые получены основания Манниха на основе каликс[4]резорцинов, несущих по нижнему «ободу» молекулы фосфорсодержащие фрагменты.

7. Показано, что взаимодействие гидразидов фосфорилуксусных кислот [2-(дифенилфосфорил)ацетогидразид] - фосеназид и 2-[4-(дифениламино)фенил]-[(2-хлорэтокси)фосфорил] ацетогидразид - КАПАХ (известных в качестве психотропных и ноотропных лекарственных средств) с каликс[4]резорцином, несущим *п*-толильный радикал по нижнему «ободу» молекулы, осуществляется по типу «гость-хозяин». Фармакологические исследования этих комплексов показали, что они обладают более выраженной ноотропной и психотропной активностью по сравнению с исходной субстанцией.

8. Впервые проведено исследование комплексообразующих свойств каликсрезорцинов, несущих по нижнему «ободу» молекулы фосфорсодержащие фрагменты, по отношению к соединениям Rh(II) и Rh(III). Установлено, что полидентантные лиганды с различным характером донорных центров – P,N-функционализированные каликсрезорцины – реагируют с ионами металлов с участием фосфорсодержащей группы.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

1. Красильникова, Е.А. Синтез амидофосфониевых солей реакцией арилгалогенидов с амидами кислот P(III) в присутствии солей Ni (II) [Текст] / Е.А. Красильникова, В.В. Сентемов, Е.Л. Гаврилова // Журнал общей химии. - 1993. - Т. 63. - № 4. - С. 848-851.
2. Сентемов, В.В. К вопросу о механизме каталитической реакции арирования амидов кислот P(III) [Текст] / В.В. Сентемов, Е.Л. Гаврилова, Е.А. Красильникова // Журнал общей химии. - 1993. - Т. 63. - № 1. - С. 48-52.
3. Сентемов, В.В. Комплексообразование в системах тиоцианата никеля с амидом дифенилфосфинистой кислоты в этаноле [Текст] / В.В. Сентемов, Е.А. Красильникова, Е.Л. Гаврилова // Сборник статей «Теория и практика комплексообразования в растворах». - 1994. - Т. 63. - С. 61-64.
4. Сентемов, В.В. Комплексообразование в системах Ni(II)-амид P(III)-арилгалогенид [Текст] / В.В. Сентемов, Е.А. Красильникова, Е.Л. Гаврилова // Сборник статей «Теория и практика комплексообразования в растворах». - 1994. - Т. 63. - С. 92-93.
5. Гаврилова, Е.Л. Реакции амидов кислот P(III) с  $\alpha$ -бромстиролом в присутствии  $NiBr_2$  [Текст] / Е.Л. Гаврилова, Е.А. Красильникова, Б.Т. Утенова // Журнал общей химии. - 1995. - Т. 65. - № 9. - С. 1575-1576.
6. Moskva, V.V. Synthesis of aminophosphonium salts and their transformations [Text] / V.V. Moskva, E.A. Krasilnikova, E.L. Gavrilo, V.V. Sentemov, B.T. Utenova // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. - 1996. - V. 111. - P. 177-178.
7. Гаврилова, Е.Л. Взаимодействие триэтилфосфита с 2,5-дибром-3-метилфенилтиофеном [Текст] / Е.Л. Гаврилова, Е.А. Красильникова, В.В. Сентемов, Т.В. Зыкова, Р.А. Салахутдинов // Журнал общей химии. - 1992. - Т. 62. - № 6. - С. 1421.
8. Сентемов, В.В. Комплексообразование в системах цис-дихлоробистриизопропилфосфит-палладий(II)-бромметоксibenзол и цис-дихлоробистриизопропилфосфит-палладий(II)-бромметоксibenзол-триизопропилфосфит [Текст] / В.В. Сентемов, Е.А. Красильникова, Е.Л. Гаврилова // Межвуз. Сборник науч. трудов «Комплексообразование и электрохимические процессы в поликомп. системах». - 1996. - Т. 63. - С. 231-234.
9. Сентемов, В.В. Синтез и поведение в растворах комплексного соединения никеля (II) с амидом фенилфосфористой кислоты [Текст] / В.В. Сентемов, Е.А. Красильникова, Е.Л. Гаврилова // Межвуз. Сборник науч. трудов «Комплексообразование и электрохимические процессы в поликомп. системах». - 1996. - Т. 63. - С. 237-239.
10. Гаврилова, Е.Л. Синтез ариламинофосфониевых солей и N,N-диэтиламидов диарилфосфиновой кислоты [Текст] / Е.Л. Гаврилова, Е.А. Красильникова, В.Т. Утенова, А.Т. Губайдуллин, И.А. Литвинов // Журнал общей химии. - 1998. - Т. 68. - № 5. - С. 793-797.



11. Григорьева, А.Н. Фосфорилирование бромкаликс[4]резорцинаренов трифенилфосфином в присутствии  $NiBr_2$  [Текст] / А.Н. Григорьева, А.Р. Бурилов, Е.Л. Гаврилова, Е.А. Красильникова, М.А. Пудовик, А.И. Коновалов // Журнал общей химии. - 1999. - Т. 69. - № 2. - С. 336-337.
12. Архипов, В.П. Мицеллообразование каликс[4]аренов в органических растворителях [Текст] / В.П. Архипов, З.Ш. Идиятуллин, Е.Л. Гаврилова, А.А. Наумова // Сборник статей «Структура и динамика молекулярных систем». - 2002. - С. 27-30.
13. Григорьева, А.Н. Циклические хлорфосфиты и хлорфосфаты на основе бромкаликс[4]резорцинаренов [Текст] / А.Н. Григорьева, Е.А. Красильникова, Е.Л. Гаврилова, А.Р. Бурилов, В.Д. Хабишер, М.А. Пудовик, А.И. Коновалов // Журнал общей химии. - 2003. - Т. 73. - № 9. - С. 1437-1440.
14. Шаталова, Н.И. Каликс[4]резорцины с пара-аммиофенильными заместителями на нижнем ободе молекулы [Текст] / Н.И. Шаталова, Е.Л. Гаврилова, А.А. Наумова, А.Р. Бурилов, Л.Е. Фосс, М.А. Пудовик, Е.А. Красильникова, А.И. Коновалов // Журнал общей химии. - 2005. - Т. 75. - № 2. - С. 675.
15. Архипов, В.П. Мицеллообразование в растворах функционализированных каликс[4]аренов [Текст] / В.П. Архипов, З.Ш. Идиятуллин, Е.Л. Гаврилова, А.А. Наумова, Н.И. Шаталова, Е.А. Красильникова // Сборник статей «Структура и динамика молекулярных систем». - 2005. - Т.1. - С. 26-29.
16. Гаврилова, Е.Л. Синтез каликс[4]резорцинов с фосфоноиларильными заместителями на нижнем ободе молекулы [Текст] / Е.Л. Гаврилова, А.А. Наумова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, Е.А. Красильникова, А.И. Коновалов // Известия АН, сер. хим. - 2007. - №.11. - С. 2269-2271.
17. Наумова, А.А. Изучение комплексообразования трихлорида родия с каликс[4]резорцинами, функционализированными по верхнему и нижнему ободу Р,N-содержащими фрагментами [Текст] / А.А. Наумова, Е.В. Гусева, Е.Л. Гаврилова, Н.И. Шаталова, Е.А. Красильникова, Д.Т. Каримова // Вестник Казанского технологического университета. - 2007. - № 3-4. - С. 32-36.
18. Шаталова, Н.И. Синтез аминотетраметиллированных каликс[4]резорцинов [Текст] / Н.И. Шаталова, Н.А. Сидоров, Е.Л. Гаврилова, Е.А. Красильникова // Вестник Казанского технологического университета. - 2007. - № 3-4. - С. 41-43.
19. Gavrilova, E.L. The new type of calyx[4]resorcines bearing phosphonates and phosphonium fragments at the lower rim [Text] / E.L. Gavrilova, A.A. Naumova, N.I. Shatalova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, E.A. Krasilnikova, A.I. Kononov // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. - 2008. - V.183. - P. 561-565.
20. Гусева, Е.В. Комплексы карбоксилата диородия (II) с каликс[4]резорцинами функционализированными по верхнему и нижнему ободу молекулы Р,N содержащими фрагментами [Текст] / Е.В. Гусева, Е.Л. Гаврилова, А.А. Наумова, В.И. Морозов, Н.И. Шаталова, Д.Т. Каримова, В.К. Половник // Журнал общей химии. - 2008. - Т. 78. - №12. - С. 1963-1971.
21. Шаталова, Н.И. Каликс[4]резорцины функционализированные аминокислотными остатками [Текст] / Н.И. Шаталова, Е.Л. Гаврилова, Н.А. Сидоров, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, Е.А. Красильникова, А.И. Коновалов // Журнал общей химии. - 2009. - Т. 79. - № 7. - С. 1137-1141.
22. Наумова, А.А. Синтез 4,4'-бис(диэтоксифосфорил)бифенил-18-краун-6 [Текст] / А.А. Наумова, Е.Л. Гаврилова, К.О. Ходалова, Е.В. Гусева, Е.А.



Красильникова, М.А. Петрова // Журнал общей химии. - 2009. - Т. 79. - №8. - С. 1404-1406.

23. Гусева, Е.И. Комплексы диридия(II) с каликс[4]резорцинами функционализированными по нижнему и верхнему ободу молекулы различными N-содержащими фрагментами [Текст] / Е.В. Гусева, Е.Л. Гаврилова, Н.И. Шаталова, Д.Т. Каримова, В.К. Половняк, Г.В. Егоров, В.И. Морозов, А.В. Соколова // Вестник Казанского технологического университета. - 2009. - № 5. - С. 288-295.

24. Гусева, Е.В. Взаимодействие трихлорида родия с Р-функционализированными каликс[4]резорцинами в различных средах [Текст] / Е.В. Гусева, В.И. Морозов, Д.Т. Каримова, Е.Л. Гаврилова, А.А. Наумова, В.К. Половняк, Е.А. Красильникова // Журнал общей химии. - 2010. - Т. 80. - №1. - С. 51-63.

25. Gavrilova, E.L. Nickelorganic compounds as an intermediates in the phosphorylation reaction of aryl halides [Text] / E.L. Gavrilova, E.A. Krasilnikova, V.V. Sentemov // 7<sup>th</sup> IUPAC symposium. on organometal chemistry directed towards org. synthesis. Abstracts. Kobe, Japan, 1993. - P. 129A.

26. Гаврилова, Е.Л. Комплексные соединения никеля с валином и его производными [Текст] / Е.Л. Гаврилова, Е.А. Красильникова, Б.Т. Утенова, В.К. Половняк // Сборник тезисов докладов симпозиума по органической химии. Ст.-Петербург, 1995. - С. 183.

27. Gavrilova, E.L. Reaction of 2,5-dibrom-3-methyl-4-phenylthiophen and derivatives of P(III) acids [Text] / E.L. Gavrilova, E.A. Krasilnikova, V.V. Sentemov // IX International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds. Abstracts. St.-Petersburg, Russia, 1993. - P. 173.

28. Moskva, V.V. Synthesis of aminophosphonium salts and their transformations [Text] / V.V. Moskva, E.A. Krasilnikova, E.L. Gavrilova, V.V. Sentemov, B.T. Utenova // XIII-th International Conference on Phosphorus Chemistry. Abstracts. Jerusalem, Israel, 1995. - P. 185.

29. Gavrilova, E.L. Nickelous complexes with phosphorus(III)-organic ligands in the reaction of phosphorylation of arylhalides [Text] / E.L. Gavrilova, E.A. Krasilnikova, B.T. Utenova, V.K. Polovnyak, A.L. Konkin // XI International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds. Abstracts. Kazan, Russia, 1996. - P. 286.

30. Гаврилова, Е.Л. Комплексообразование в системах Ni(II)-трифенилфосфин-эфиры аминокислот [Текст] / Е.Л. Гаврилова, Е.А. Красильникова, Б.Т. Утенова, В.К. Половняк, А.Т. Губайдуллин, И.А. Литвинов // Сборник научных трудов конференции «Химия и применение фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений». Ст.-Петербург, 1998. - С. 156.

31. Гаврилова, Е.Л. Фосфорилирование бромкаликс[4]резорцинарендов фосфинами, амидофосфитами и эфирами кислот Р(III) [Текст] / Е.Л. Гаврилова, Е.А. Красильникова, А.Н. Григорьева, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, А.И. Коновалов // Сборник научных трудов конференции «Химия и применение фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений». Ст.-Петербург, 1998. - С. 150.

32. Гаврилова, Е.Л. Исследование комплексообразования каликс[4]резорцинарендов с солями Ni(II) и их фосфорсодержащими комплексами [Текст] / Е.Л. Гаврилова, Е.А. Красильникова, А.А. Наумова, Б.Т. Утенова, Э.В. Умнов // Сборник научных трудов школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии». Новосибирск, 2001. - С. 189.

33. Наумова, А.А. Фосфорилирование каликс[4]резорцинарендов и их производных [Текст] / А.А. Наумова, Е.Л. Гаврилова, Е.А. Красильникова, Н.И.

Шаталова // Сборник докладов V молодежной научной школы-конференции по органической химии. Екатеринбург, 2002. - С. 315.

34. Шаталова, Н.И. Получение силилированных производных каликс[4]резорцинаренов [Текст] / Н.И. Шаталова, Е.Л. Гаврилова, Е.А. Красильникова, А.А. Наумова // Сборник докладов V молодежной научной школы-конференции по органической химии. Екатеринбург, 2002. - С. 483.

35. Gavrilova, E.L. Phosphorylation of calyx[4]resocinarenones and their silyl derivatives [Text] / E.L. Gavrilova, E.A. Krasilnikova, A.A. Naumova, N.I. Shatalova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.I. Kononov // XIII International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds. Abstracts. St.-Petersburg, Russia, 2002. - P. 168.

36. Gavrilova, E.L. Study of the Micellar Effects Calix[4]resorsinarenones in the Organic Solvents with NMR FT IGMF method [Text] / E.L. Gavrilova, V.P. Arhipov, Z.Sh. Idiatullin, A.A. Naumova, E.A. Krasilnikova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.I. Kononov // Second International symposium "Molecular design and synthesis of supramolecular architectures". Abstracts. Kazan, Russia, 2002. - P. 123.

37. Гаврилова, Е.Л. Синтез и реакционная способность нового типа каликс[4]резорцинаренов фосфорилированных по нижнему ободу [Текст] / Е.Л. Гаврилова, Е.А. Красильникова, А.Р. Бурилов, В.Д. Хабишев, М.А. Пудовик, А.И. Коновалов // XVII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тезисы докладов. Казань, 2003. - Т.1. - С. 205.

38. Gavrilova, E.L. Synthesis of the low and upper rim phosphorus phunctionalized calyx[4]resorcinearenones [Text] / E.L. Gavrilova, A.A. Naumova, E.A. Krasilnikova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.I. Kononov // Third International symposium "Molecular design and synthesis of supramolecular architectures". Abstracts. Kazan, Russia, 2004. - P. 85.

39. Gavrilova, E.L. Synthesis of the low rim N-phunctionalized calyx[4]resorcinearenones [Text] / E.L. Gavrilova, N.I. Shatalova, E.A. Krasilnikova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.I. Kononov // Third International symposium "Molecular design and synthesis of supramolecular architectures". Abstracts. Kazan, Russia, 2004. - P. 86.

40. Gavrilova, E.L. Catalytic Arbuzov reaction. The investigation pf P(III) derivatives interaction with arylhalides of different structure [Text] / E.L. Gavrilova, E.A. Krasilnikova, V.V. Sentemov, A.N. Grigor'eva, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.I. Kononov // XIV International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds. Abstracts. Kazan, Russia, 2005. - P. OL23.

41. Gavrilova, E.L. Calix[4]resorcinarenones modified by phosphorus containing units at the low and upper rim [Text] / E.L. Gavrilova, A.A. Naumova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, V.D. Habisher, E.A. Krasilnikova, A.I. Kononov // XIV International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds. Abstracts. Kazan, Russia, 2005. - P. 97.

42. Gavrilova, E.L. Phosphorus-, nitrogen-containing complexes of transition metals in the reaction of phosphorylation of arylhalides [Text] / E.L. Gavrilova, B.T. Utenova, E.A. Krasilnikova, I.A. Litvinov, A.T. Gubaidullin, N.I. Shatalova // XIV International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds. Abstracts. Kazan, Russia, 2005. - P. 130.

43. Шаталова, Н.И. Синтез каликсрезорциноларенов Р,N-функционализированных по нижнему ободу [Текст] / Н.И. Шаталова, А.А. Наумова, Е.Л. Гаврилова, Е.А. Красильникова, М.В. Колесникова, А.Р. Бурилов, М.А.

Пудовик, А.И. Коновалов // Сборник докладов VIII молодежной научной школы-конференции по органической химии. Казань, 2005. - С. 109.

44. Гаврилова, Е.Л. Синтез новых каликс[4]резорцинаренов функционализированных азотсодержащими фрагментами по верхнему ободу [Текст] / Е.Л. Гаврилова, Н.И. Шаталова, А.А. Наумова, Е.А. Красильникова, М.Ф. Писцов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, А.И. Коновалов // International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry. Abstracts. Sudak, Ukraine, 2006. - P. C-033.

45. Гаврилова, Е.Л. Синтез аминометилированных каликс[4]резорцинаренов [Текст] / Е.Л. Гаврилова, Н.И. Шаталова, М.Ф. Писцов, Е.А. Красильникова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, А.И. Коновалов // Сборник докладов международной научной конференции «Химия, химическая технология и биотехнология на рубеже тысячелетий». Томск, Россия, 2006. - Т.1. - С. 342.

46. Gavrilova, E.L. The new type of calyx[4]resorcines bearing phosphonates and phosphonium fragments at the lower rim [Text] / E.L. Gavrilova, A.A. Naumova, N.I. Shatalova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, E.A. Krasilnikova, A.I. Kononov // XVII-th International Conference on Phosphorus Chemistry. Xiamen, China, 2007. - P. 18.

47. Гаврилова, Е.Л. Синтез металлокомплексов на основе соединений Rh(II) и Rh(III) и новых типов моно- и бидентантных лигандов (P,N-функционализированных каликс[4]резорцинов) [Текст] / Е.Л. Гаврилова, Е.В. Гусева, А.А. Наумова, Н.И. Шаталова, Е.А. Красильникова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, А.И. Коновалов // XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тезисы докладов. Москва, 2007. - С. 157.

48. Gavrilova, E.L. Calix[4]resorcines modified by phosphino-, phosphoryl- and amino units at the lower and upper rim- perspective ligands of a new type for homogeneous catalysts [Text] / E.L. Gavrilova, A.A. Naumova, N.I. Shatalova, E.V. Guseva, E.A. Krasilnikova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.I. Kononov // ISHC-XVI. Florence, Italy, 2008. - P.405.

49. Gavrilova, E.L. New neurotropic agents the base of calix[4]resorcines and phosphorylacetate acid's hydroxides [Text] / E.L. Gavrilova, N.I. Shatalova, R.I. Tarasova, I.I. Semina, I.P. Pashina, M.N. Shipova, A.Z. Baychurina // XV International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds. Abstracts. St.-Petersburg, Russia, 2008. - P. 133.

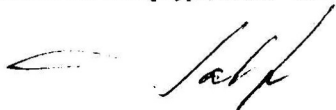
50. Гусева, Е.В. Исследование реакционной способности Р-функционализированных по нижнему ободу каликс[4]резорцинов в реакциях комплексообразования с соединениями родия (II, III) [Текст] / Е.В. Гусева, А.А. Наумова, Е.Л. Гаврилова, В.И. Морозов, Д.Т. Каримова // XV International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds. Abstracts. St.-Petersburg, Russia, 2008. - P. 272.

51. Сидоров, Н.А. Новые каликс[4]резорцины функционализированные аминокислотами и их производными [Текст] / Н.А. Сидоров, Н.И. Шаталова, Е.Л. Гаврилова, Е.А. Красильникова // Сборник докладов международной конференции «Основные тенденции развития химии в начале XXI века». Ст.-Петербург, 2009. - С. 443-444.

52. Gavrilova, E.L. Host-Guest complexes on the base of resorcines and phosphorylacetate acid's hydroxides. Their pharmacological activity [Text] / E.L. Gavrilova, N.I. Shatalova, M.N. Shipova, I.I. Semina, R.I. Tarasova, I.P. Pashina, E.V. Makarova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.I. Kononov // Fifth International symposium "Molecular design and synthesis of supramolecular architectures". Abstracts. Kasan, Russia, 2009. - P. 162.

53. Наумова, А.А. Взаимодействие соединений родия (II, III) с 4,4'-бис(дизтоксифосфорилбифенил)-18-краун-6 [Текст] / А.А. Наумова, Е.Л. Гаврилова, Е.В. Гусева, Д.Т. Каримова, А.В. Соколова // Сборник докладов XXIV Международной Чугаевской конференции по координационной химии. Ст.-Петербург, 2009. - С. 127.

54. Гусева, Е.В. Реакционная способность соединений родия (II, III), платины(IV) с некоторыми P(III)-, N(III)-функционализированными каликс[4]резорцинами в различных растворителях [Текст] / Е.В. Гусева, Д.Т. Каримова, Г.В. Егоров, Е.Л. Гаврилова, Н.И. Шаталова, А.А. Наумова, В.И. Морозов, В.К. Половняк // Сборник докладов XXIV Международной Чугаевской конференции по координационной химии. Ст.-Петербург, 2009. - С. 54.



Заказ 270

Тираж 100 экз.

Офсетная лаборатория Казанского государственного технологического университета

420015, Казань, К.Маркса, 68







102